ENTZÜNDUNGSPROFILE
BEI PROGRESSIVER SYSTEMISCHER SKLERODERMIE
UND BEI CIRCUMSKRIPTER SKLERODERMIE
MIT INTERNER BETEILIGUNG

Korrelation mit Krankheitstyp, Verlauf und Prognose

Johannes Gerstmeier

Diss. München
1984

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Entzündungsprofile bei progressiver systemischer Sklerodermie und bei circumscripter Sklerodermie mit interner Beteiligung. Korrelation mit Krankheitstyp, Verlauf und Prognose

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von:
Johannes Gerstmeier
aus
München
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.1.1984

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco danke
ich für die Überlassung des Themas und
für die freundliche Unterstützung.
Ebenfalls danke ich Herrn PD Dr.Th.Krieg
für die gute Betreuung der Arbeit und
Herrn PD Dr.Chr.Luderschmidt für Rat
und Hilfe bei der Datenerhebung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544308_0039

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Allgemeiner Teil	1
1.1.	Historische Daten	1
1.2.	Klassifizierung	2
1.3.	Epidemiologie	3
1.4.	Prognose	5
1.5.	Klinik der Sklerodermie	6
1.5.1.	Circumscripte Sklerodermie	6
1.5.2.	Progressive Systemische Sklerodermie	7
1.5.2.1.	Raynaud Symptomatik	8
1.5.2.2.	Hautorgan	8
1.5.2.3.	Verdauungstrakt	11
1.5.2.4.	Lunge	13
1.5.2.5.	Herz	14
1.5.2.6.	Nieren	14
1.5.2.7.	Muskel und Skelettsystem	15
1.5.2.8.	Übrige Organe	16
1.6.	Entzündliche Reaktionen bei der Sklerodermie	16
2.	Aufgabenstellung	17
3.	Klassifizierung der progressiven systemischen Sklerodermie	17
4.	Circumscripte Sklerodermie und interne Miterkrankung	19
5.	Methodik	20
5.1.	Datenerhebung und allgemeine Richtlinien zur Bewertung des Organbefalls	20
5.2.	Beurteilung des Hautorgans	21
5.3.	Beurteilung des Bewegungsapparats	21
5.4.	Beurteilung des Ösophagusbefalles	22
5.5.	Beurteilung des Lungenbefalles	22
5.6.	Einzelne Entzündungsparameter	23
5.7.	Statistik	25

Seite

6.	Ergebnisse	26
6.1.	Klassifizierung der Patienten	26
6.2.	Geschlechtsverteilung	26
6.3.	Häufigkeitsverteilung der Entzündungsparameter	28
6.4.	Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte im Verlauf der Sklerodermie	31
6.5.	Korrelation der Höhe der Entzündungsparameter mit dem Schweregrad des Organbefalls	34
6.6.	Ausgewählte Einzelfälle/Kasuistiken	36
6.7.	Korrelation von klinischem Verlauf Entzündungsparameter	42
6.8.	Korrelation der im Verlauf aufgetretenen Änderungen der Entzündungsparameter untereinander	44
6.9.	Verschiedene Therapieformen und ihre Wirkung auf das Hautorgan bei Sklerodermie und auf die Entwicklung der BKS	45
7.	Diskussion	48
7.1.	Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen Typen der progressiven systemischen Sklerodermie	48
7.2.	Geschlechtsverteilung	49
7.3.	Der Grad der klinischen Veränderungen an Haut, Bewegungsapparat, Ösophagus und Lunge	49
7.4.	Die Bedeutung der Entzündungsparameter	53
7.4.1.	Bedeutung der einzelnen Parameter für die Diagnose entzündlicher Formen der PSS	53
7.4.2.	Die Bedeutung der Entzündungsparameter für die Verlaufsbeurteilung der systemischen Sklerodermie	54
7.4.3.	Zusammenfassende Beurteilung der Entzündungsparameter	55

Seite

7.4.3.1. Die Bedeutung der Leucozyten 56
7.4.3.2. Die Bedeutung des Waaler-Rose-Tests 56
7.4.3.3. Die Bedeutung der ANA 56
7.4.3.4. Die Bedeutung der Gamma-Globuline 57
7.4.3.5. Die Bedeutung der BKS 57
7.5. Angewandte Therapieformen und ihre klinische Auswirkung 58

8. Schlußbetrachtung 60

9. Literaturverzeichnis 63

10. Anhang

1. Allgemeiner Teil

1.1. Historische Daten

Die Sklerodermie ist der med. Wissenschaft seit mehr als 200 Jahren bekannt. Obschon bereits in einigen Schriften der Antike (86) die Beschreibung von sklerodermieformen Hautveränderungen gefunden wurde, wird in der Regel Curzio im Jahre 1753 (17), als Erstbeschreiber genannt. Allerdings wird die Diagnose, die er bei einer jungen Frau gestellt hat, häufig angezweifelt und als "Skleredema von Buschke" angesehen. Definitiv identifiziert wurde die Krankheit 1847 durch Grisolle (38) und Forget (31) und im gleichen Jahr wurde sie von Gintrac (34) als "sklerodérmie" bezeichnet.
In den späten Achtzigern des 19. Jahrhunderts wurde von Finlay von mehreren Fällen von Sklerodermie mit Lungenbeteiligung und Dyspnoe berichtet und 1891 wurde durch Dinkler eine Lungenfibrose bei einem Patienten mit Sklerodermie und Dyspnoe autoptisch nachgewiesen (23, 26).
1895 gab Hutchnison in einer Abhandlung mit dem Titel "On Morphea and Allied Conditions" die erste klassische Beschreibung (43). Nachdem man ursprünglich die Sklerodermie als eine Erkrankung der Haut ansah, wurde in den kommenden Jahren an weiteren Organen die Beteiligung der Erkrankung gefunden, so beschrieb 1903 Ehrmann (24) das Vorkommen von Ösophagusbeteiligung, 1931 Rake (78) einen Fall von Sklerodermie mit Colonveränderungen. Weiss (110) zeigte 1943, daß eine Beteiligung des Herzens zur Erkrankung gehören kann. Der erste röntgenographische Nachweis einer Lungenfibrose bei Sklerodermiepatienten gelang Murphy 1941 (70). Die Bezeichnung "Progressive Systemische Sklerose" wurde von Goetz (35) 1945 eingeführt. Es folgten zahlreiche histologische, biochemische, elektronen-mikroskopische Untersuchungen und Arbeiten über von Sklerodermie befallenem Gewebe und verschiedene pathophysiologische Theorien wurden erstellt.

Trotz aller dieser Bemühungen ist die Pathogenese auch heute noch unklar. Im allgemeinen ist man sich dahingehend einig, daß es sich um eine chronische Bindegewebserkrankung handelt, die mit Gefäßveränderungen, Fibrose und Entzündung einhergeht und Haut und innere Organe im unterschiedlichsten Ausmaß befällt (27, 44, 51, 81, 111).

1.2. Klassifizierung

Aus dem Befall von Haut und Organen und deren gleichzeitigem bzw. zusammengehörigen Auftreten auf der einen Seite und dem ausschließlichen Vorkommen von Hauterscheinungen auf der anderen, ergibt sich die Notwendigkeit einer Klassifizierung. Dabei ist die einfachste und gebräuchlichste Klassifikation die Unterscheidung der systemischen von der lokalisierten, circumscripten Form der Sklerodermie. Beide Formen lassen sich weiter untergliedern.

Progressive systemische Sklerodermie (PSS):

1. Diffuse Sklerodermie
2. Akrosklerodermie
3. Thibierge-Weissenbach Syndrom (und CREST-Variante)
4. Organsklerodermie ohne Hauterscheinungen

Lokalisierte, circumscripte Sklerodermie (CS):

1. Morphea en plaques
2. Morphea guttatae
3. Generalisierte Morphea
4. Lineare Sklerodermie mit oder ohne Hemiatrophie (44)

Bei der progressiven systemischen Sklerodermie kann man davon ausgehen, daß eine Organbeteiligung, vorwiegend des Magen-Darm-Traktes oder der Lungen in der Regel präsent ist bzw. im Verlauf der Krankheit auftritt. Inwieweit bei Patienten mit PSS ohne erkennbare interne Beteiligung und Symptomatik eine solche trotzdem bereits vorliegt, hängt sicher auch von der Empfindlichkeit der angewandten Untersuchungsmethode ab.

Bei der lokalisierten circumscripten Sklerodermie, die in dieser Arbeit keiner weiteren ausführlichen Betrachtung unterzogen wird, handelt es sich sicher um ein eigenständiges Krankheitsbild. Nur in Ausnahmefällen kommt es zu einer visceralen Miterkrankung (11). Unfraglich gibt es aber Fälle der Koexistenz von typischer Morphea und systemischer Mitbeteiligung (46), ebenso wie Übergangsbilder, bei denen es schwierig ist, zwischen Morphea und progressiver syste-

mischer Sklerodermie zu unterscheiden (107). Gleichwohl, daß man systemische und circumscripte Sklerodermie als verschiedene Krankheitsbilder sehen muß, sind diese Übergangsformen bzw. das Vorkommen beider Erscheinungsbilder bei ein und dem selben Patienten Ausdruck der pathogenetischen Verwandschaft der beiden Hauptformen (44).

1.3. Epidemiologie

Die progressive systemische Sklerodermie gehört in den Formenkreis der "Kollagenosen" und nimmt unter diesen, nach dem Erythematodes, in der Häufigkeit die zweite Stelle ein. Nach Medsger et al. (63) treten pro 1 Million Einwohner und Jahr 4,5 Neuerkrankungen auf: damit handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die ungefähr 0,1 % eines dermatologischen Krankengutes ausmacht. Das weibliche Geschlecht zeigt gegenüber dem männlichen ein deutliches Übergewicht bei der Erkrankungshäufigkeit mit ungefähr 3:1, allerdings zeigt sich in der Literatur eine große Bandbreite dieser Angaben (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:

Geschlechterverteilung bei progressiver systemischer Sklerodermie

Veröffentlichung	Erscheinungsjahr	Fallzahl	Verhältnis Frauen : Männer
Gonzalez[36]	1959	67	5,7:1
Tuffanelli und Winkelmann[104]	1961	727	2,9:1
Rodnan[82]	1963	101	1,6:1
Richardson[80]	1963	74	3,6:1
Sackner[96]	1966	65	1,5:1
Barnett und Coventry[3]	1969	61	3,1:1
Medsger und Masi[64]	1971	86	3,2:1

übernommen aus Jablonska (44)

Rodnan (85), der im Zeitraum von 1972-78 insgesamt 273 Fälle auswertete, fand ein Verhältnis von 4:1 Frauen zu Männern. Dabei zeigte sich dieser Koeffizient annähernd gleich bei den Patienten mit diffuser Sklerodermie und den Patienten mit CREST bzw. Akrosklerodermie.
Jablonska (44) dagegen geht davon aus, daß die Akrosklerodermie bei Frauen wesentlich häufiger sei und gibt für die verschiedenen Geschlechtsrelationen den unterschiedlichen Anteil an Patienten mit Akrosklerodermie in den jeweiligen Gesamtkollektiven an. Bei der diffusen Sklerodermie findet sie eher eine gleiche Beteiligung beider Geschlechter.

Die systemische Sklerodermie kann prinzipiell nahezu in jedem Alter beginnen. Trotzdem tritt sie gehäuft im mittleren oder höheren Alter mit einem geschätzten mittleren Alter bei Erkrankungsbeginn von 40 Jahren (44) auf. Im Kindesalter ist die Erkrankung selten. Velayos und Cohen (105) berichteten von einem 4-jährigen Kind mit der Diagnose einer PSS. Winkelmann und Tuffanelli fanden bei 727 Fällen lediglich 1,5 % im Kindesalter.

Ein Überblick über die Erkrankungshäufigkeit bei unter 20-jährigen und über 60-jährigen aus der Literatur gibt Tabelle 2.

Insgesamt ähnelt das Alter- und Geschlechtsverteilungsmuster bei Sklerodermiepatienten dem von erwachsenen Patienten mit rheumatischer Arthritis (63).

Tabelle 2:

Alter bei Erkrankungsbeginn der Sklerodermie

Alter bei Beginn	Veröffentlichung	Erscheinungsjahr	% der Patienten
Jünger als 20 Jahre*	Tuffanelli und Winkelmann[104]	1961	8,7
	Barnett und Coventry[3]	1969	3,3
	Medsger und Masi[64]	1971	8,1
Älter als 60 Jahre*	Tuffanelli und Winkelmann[104]	1961	6,2
	Rodnan[82]	1963	10,0
	Medsger und Masi[64]	1971	12,8

1.4. Prognose

Der Verlauf der progressiven systemischen Sklerodermie ist sehr unterschiedlich und schwer vorherzusagen, da es an objektiven und genauen Kriterien mangelt, die den Beginn der Erkrankung, deren Schwere und die Progredienz anzeigen (44). Ein Versuch, diesen Mangel zu beseitigen, wurde durch die "Amerikanische Rheuma Gesellschaft" 1980 gemacht, indem vorläufige Kriterien zur Klassifizierung und Erkennung der PSS erstellt wurden (59). Insgesamt jedoch zeigen bereits einige größere Statistiken, daß zumindest einige Parameter bekannt sind, die für die Prognose wesentlich sind. Das Geschlecht der Patienten ist eine davon.

Männer haben im allgemeinen eine schlechtere Prognose in Bezug auf die Schwere des Verlaufes und die Lebenserwartung (4,62). Während die Mehrheit (59 %) eines geschlechtlich gemischten Patientengutes von 727 Fällen nach 10 Jahren noch am Leben war (104), zeigte sich bei einer Reihe von 358 männlichen Patienten ein Absinken der allgemeinen Überlebensrate nach der Life-table-methode von 44 % nach 5 Jahren auf 35 % nach 7 Jahren (64). In einer anderen Untersuchungsreihe, die sich über den Zeitraum von 5 Jahren erstreckte, erlagen 3 von 10 männlichen Patienten (= 30 %) der Erkrankung. Im Vergleich dazu starben im gleichen Zeitraum 6 von 41 weiblichen Patienten (= 14 %) (95).

Ein weiterer Aspekt ist das Alter der Patienten bei Beginn der progressiven systemischen Sklerodermie. Die Untersuchungen von Medsger et al. (62) und Bennett et al. (4) zeigen deutlich, daß die Prognose für über 50-jährige Patienten schlechter ist. Es fanden sich 5-Jahresüberlebensraten von 50 % und 10-Jahresüberlebensraten von 30 %. Dagegen lag die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten bis zum 40. Lebensjahr bei 95 %.

Von großer Bedeutung für die Prognose ist der Typ der PSS. Bennett et al. (4) fanden, daß die diffuse Sklerodermie eine schlechte Prognose hat. Tuffanelli und Winkelmann (104) bezeichneten diese Form als generalisierte Sklerodermie, welche der diffusen Sklerodermie der oben erwähnten Einteilung entspricht und fanden ebenso wie Jablonska (44), daß die diffuse Sklerodermie zweifellos eine schlechtere Prognose aufweist als die Akrosklerodermie, bzw. das CREST-Syndrom.

Von den Patienten mit diffuser Sklerodermie, aus der schon erwähnten Untersuchungsreihe von Tuffanelli und Winkelmann (104), waren nach 5 Jahren nur noch 17 % am Leben. Jablonska (44) gibt ähnliche Zahlen für ihre Beobachtungen an.
Für eine Bedeutung rassischer Gesichtspunkte gibt es in der Literatur (62, 63, 82) keine Hinweise. Dagegen weist eine rasche Entwicklung der Sklerose von Haut oder Organen am Anfang der Erkrankung auf eine schlechtere Prognose hin (111). Bei allen jetzt angesprochenen Kriterien gibt es jedoch sowohl den foudroyanten rapiden Verlauf mit raschem Tod des Patienten, als auch den lange dauernden chronischen Verlauf, ohne daß man bisher überzeugende Gründe dafür abgeben kann.

Die Organsysteme, die die Lebenserwartung im wesentlichen bedingen, sind die Niere und das Herz. Von Medsger und Masi's 17 Patienten (62) mit renaler Beteiligung der Sklerodermie starben alle innerhalb von 10 Monaten. Cannon et al. (8) stellten bei 60 % von 210 Patienten mit systemischer Sklerodermie, die innerhalb von 20 Jahren starben, Zeichen einer Nierenbeteiligung fest. Dagegen verstarben im selben Zeitraum nur 10 % der Patienten ohne Hinweis auf eine Nierenbeteiligung.
Ebenfalls ein ernstes Zeichen und für die Prognose negativ ist eine Mitbeteiligung von Herz und Lunge (111). Dagegen scheint das Vorliegen gastrointestinaler Zeichen keine wesentlichen Auswirkungen auf die Überlebensrate zu haben.

1.5. Klinik der Sklerodermie

1.5.1. Circumskripte Sklerodermie

Auf die Veränderung bei circ. Sklerodermie soll nur kurz eingegangen werden.
Bei der circ. Sklerodermie variieren die Hautherde in ihrer Größe zwischen 2 und 20 cm Durchmesser und können in einer Vielzahl von klinischen Bildern erscheinen. Als klassischer sklerosierter elfenbeinwachsfarbener Plaque mit brettharter Konsistenz, der auf der Unterlage schlecht oder nicht verschieblich ist und mit dem typischen fliederfarbenen Saum, dem sogenannten "Lilac ring". Es können aber auch ein fleckförmiges teigiges Erythem oder atrophische hyper- oder depigmentierte Herde auftreten (73).

Gelegentlich folgt die Erstmanifestation auf Traumen, Operationen oder Infektionen im befallenen Bereich (11). Bei generalisiert vorkommender Morphea finden sich zahlreiche Herde, die gelegentlich den ganzen Stamm bzw. den ganzen Körper befallen, wobei sich verschiedene Stadien von Atrophie, Pigmentation und Hautsklerosierung zeigen (73). Bei ausgedehntem Befall können aufgrund der Thoraxstarre Atemstörungen auftreten (45, 11).

Ein anderer Typ der circ. Sklerodermie ist die lineäre Form. Diese bevorzugt unilaterale Lokalisation und zeigt häufig segmentale Anordnung der wächsernen, sklerosierten Hautareale (11). Bei Kindern und vor allem bei Jugendlichen findet sich die Sklerodermie "en coup de sabre" im Bereich der Stirn, die wie die Narbe nach einem Säbelhieb imponiert. Hierbei kann es durch weitere Mitbeteiligung von Muskeln und Knochen zu einer Mißbildung des Gesichts, zu einer Hemiatrophia faciei kommen. Ein ähnlicher Befall der Extremitäten wird beschrieben. Die lineären Formen und auch plattenartige Morpheaherde können einer Hemiatrophie bei Kindern vorausgehen oder können damit oder mit congenitalen Defekten verknüpft sein (11). Eine viszerale Mitbeteiligung kommt in der Regel nicht vor.

1.5.2. Progressive systemische Sklerodermie (PSS)

Die progressive systemische Sklerodermie unterscheidet sich grundsätzlich von der circumscripten Sklerodermie. Sie ist eine Erkrankung des Bindegewebes, die durch Verhärtung und Verdickung der Haut, durch das Raynaud-Phänomen und andere Gefäßveränderungen, durch Muskel- und Skelettveränderung und durch viscerale Mitbeteiligung insbesondere des Magen-Darm-Trakts, der Lungen, des Herzens und der Nieren gekennzeichnet ist (3, 20, 84).

Es finden sich zwei Varianten, die sich durch die Lokalisation und den Charakter der Hautveränderungen, sowie durch den Verlauf und die gleichzeitig mögliche Calcinose unterscheiden (44, 69).
Das ist zum einen die Akrosklerodermie und zum anderen die diffuse Sklerodermie (44).
Dabei sind die Organveränderungen bei beiden Formen vom selben Typ

und der zugrundeliegende Pathomechanismus wahrscheinlich dergleiche (44). Primär ist ihre Unterscheidung durch den verschiedenen Verlauf und die unterschiedliche Prognose gerechtfertigt (44).

1.5.2.1. Raynaud Symptomatik

Eines der frühesten Zeichen der PSS ist das Raynaud-Phänomen. Dabei handelt es sich um durch Gefäßspasmen der kleinsten Gefäße ausgelöste Blässe und/oder Cyanose der Finger bzw. der Zehen, die kalt, steif und schmerzhaft werden. Das Geschehen ist anfallsweise und ist durch Emotionen und/oder Kälte auslösbar.
Bei Patienten mit Raynaud Phänomen ist sowohl in kalter, wie in warmer Umgebung die Temperatur der Fingerspitzen herabgesetzt und die Strömung des Blutes in den Kapillaren verlangsamt (54). Es wird vermutet, daß eine Veränderung in der Struktur der Digitalarterien dafür verantwortlich ist. Angiographische Untersuchungen, die die Verengung und Obstruktion dieser Gefäße (18, 77, 92), sowie ihre ungewöhnliche Formgestaltung (Giant loops) (56, 57, 58) zeigen, verdichten diese Annahme. Dafür spricht auch die verzögerte Erwärmung des Gewebes nach erfolgter Kälteexposition (54). Zu dem konnte eine Überempfindlichkeit der glatten Gefäßmuskulatur bei Patienten mit Sklerodermie gegenüber 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) nachgewiesen werden (112).

Das Raynaud-Phänomen findet sich bei 95 % der Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie (3, 15) und kann im Fall der Akrosklerodermie anderen Erscheinungen an Haut oder Organen um Jahre vorausgehen (69). In der Mehrzahl der Fälle jedoch erfolgt die Entwicklung von Hautveränderungen oder anderer Organmitbeteiligung gleichzeitig mit dem Auftreten der Raynaud Symptomatik (81).

1.5.2.2. Hautorgan

Die Hautveränderungen und der Verlauf unterscheiden haupsächlich die Akrosklerodermie und die diffuse Sklerodermie. Bei der Akrosklerodermie findet sich der Befall vorwiegend an der Haut des Gesichts,

des oberen Brustkorbes, der Hände, der Unterarme und gelegentlich der Füße (73, 81). Eine Form der Akrosklerodermie zeigt nur den Befall der Hände etwa bis zum Handgelenk und den Befall des Gesichts (85). Bei der diffusen Sklerodermie finden sich die Hautveränderungen hauptsächlich am Stamm. Die Hände und das Gesicht werden oft nicht befallen (73). Das Ausbreitungsmuster ist zentrifugal, so daß es auch zu einer Mitbeteiligung der Hände in Form einer Sklerodaktylie kommen kann.

Eine Verdickung der Dermis, die mit Spannung und Verhärtung der Haut verknüpft ist, tritt bei der großen Mehrzahl der Patienten auf und ist eines der Frühzeichen der Erkrankung (85).

Die amerikanische Rheumagesellschaft bezeichnet in ihrer Studie zur Feststellung von Kriterien zur Klassifikation der Sklerodermie (59) das "Proximale Skleroderma" als einziges Hauptkriterium für die Erkennung der progressiven systemischen Sklerodermie. Es wird darunter der Befall der Haut proximal der Finger verstanden, der die proximalen Anteile der Extremitäten, das Gesicht, den Hals oder den Stamm mit einschließen kann. Die Finger selbst sind dabei jedoch immer mitbetroffen (59). Dieses Kriterium erfüllten 91 % der definitiven Sklerodermiefälle und 51 % der wahrscheinlichen Sklerodermiefälle der Studie.

Rodnan (90) zählt bei der Entwicklung der "Sklerodermiehaut" drei Stadien auf. Im ersten, ödematösen Stadium bildet sich ein schmerzloses, beidseitiges Ödem der Finger und Hände, das auch die Unterarme ebenso wie die Füße und Beine miteinschließen kann. Die stark geschwollenen Finger ähneln Würsten. Dieses Stadium kann Wochen und Monate dauern.
In anderen Fällen folgt auf die ödematöse Phase, die indurative und auf diese das atrophische Stadium. Das Ödem verschwindet und wird durch Verdickung und Spannung der Haut abgelöst, die ihre normale Fältelbarkeit verliert. Im weiteren Verlauf wird die Haut zunehmend straffer, spiegelnd und induriert. Das normale Faltenrelief verstreicht, und das Gesicht wird zunehmend ausdrucksloser. Am Mund entsteht eine radiäre, tabaksbeutelartige Fältelung und die maximale Mundöffnung von normal 5,8 cm ∓ 0,4 cm zwischen dem Ober- bzw. Unterrand der Lippen reduziert sich auf Werte bis auf unter 3,5 cm (90).

Mit der Verdickung der Haut treten Pigmentverschiebungen auf. Dicht beieinander stehende hyper- und depigmentierte Areale ergeben das Bild von pfeffer- und salzfarbener Haut (90, 98).
Vor allem bei Patienten mit Akrosklerodermie, speziell mit CREST-Syndrom, zeigen sich im Verlauf Teleangiektasien besonders an den Fingern, den Nagelfälzen, den Palmae, den Lippen und im Gesicht (81). In den Nagelfalz kommt es oft zu Mikroblutungen, den sogenannten Splitterblutungen. An den Fingerspitzen entstehen durch die mangelnde Durchblutung und die zunehmende Atrophie multiple Ulcera, die narbig abheilen und als Rattenbißnekrosen bezeichnet werden (98).

Die Fingerendglieder sind auffallend verjüngt (Madonnenfinger) und durch dermatogene Kontrakturen kommt es zu krallenartigen Deformierungen mit erheblicher Funktionseinschränkung.
Eine Folge der allgemeinen Atrophie der Haut ist der Verlust der Hautanhangsgebilde, so daß es im befallenen Gebiet zur Einschränkung der Schweißsekretion und zu Haarausfall kommen kann (98).
Die Haut über knöchernen Vorsprüngen, vor allem am Handrücken, über den Fingergrundgelenken, aber auch am Olekranon, an den Malleolen der Fußgelenke und am Fersenbein ist sehr verletzlich, und die Patienten leiden oft an schmerhaften Ulzerationen (104).

Eine Calcinose, durch das C im Begriff 'CREST-Syndrom' repräsentiert, tritt gelegentlich bei der systemischen Sklerodermie auf (98). Es kommt zu cutanen und subcutanen Weichteilverkalkungen, bei denen es sich hauptsächlich um Calciumhydroxylapatit-Ablagerungen handelt (81, 98). Diese lassen sich röntgenographisch vorwiegend im Bereich der Hände nachweisen. Größere Kalkablagerungen führen nicht selten zu offenen Wunden und Entzündungen. Die Knie- und Ellenbogengelenke können ebenfalls betroffen sein. Bemerkenswert ist, daß sich die Verkalkungen spontan zurückbilden können.

Histologie und Elektronenmikroskopie:

Die grundsätzlichen Veränderungen betreffen das Ödem, die Homogenisierung, die Fibrose und Sklerose der Kollagenfasern und im unterschiedlichen Ausmaß sklerotische und obliterative Veränderungen an den Gefäßen der Haut (78). Daneben finden sich in einer großen Zahl der Fälle Zellinfiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten im dermalen und subcutanen Gewebe. Die Anordnung dieser Zel-

len ist perivasculär oder diffus. Sie werden aber auch um oberflächliche Nerven, um eccrine Schweißdrüsen und gelegentlich in der Nähe der Haartalgdrüsenfollikel gefunden (29).

Die Fibrose tritt in verschiedenen Schichten der Haut auf, vor allem in der reticulären Dermis und im subcutanen Gewebe. Sie fällt jedoch auch im Stratum papillare - vor allem in späteren Stadien der Erkrankung auf, da hier normalerweise ein lockeres Bindegewebe gefunden wird. Das Kollagen in der oberen Dermis besteht aus dicken Bündeln, die sich nach van Gieson oder mit Trichrom normal färben (27). Das subcutane Gewebe zeigt gewöhnlich homogenisiertes oder hyalinisiertes Bindegewebe, das aus dünnen Kollagenfasern besteht. Ein vermehrtes Auftreten dünner Kollagenfasern in den tieferen Schichten der Dermis und im subcutanen Gewebe mit einem Durchmesser von 200-400 Å und darunter (7, 27), wird als Zeichen einer gesteigerten Synthese gedeutet.

Zu den Gefäßveränderungen gehören eine deutliche Reduktion der Papillarkapillaren, eine Verdickung der Arteriolenwand und eine Intimaproliferation der kleinen Arterien (27). Eine Verengung des Lumens der betroffenen Gefäße ist nicht ungewöhnlich.
Die elastischen Fasern sind in der Regel gut erhalten.
Die Epidermis-Cutis-Grenze ist abgeflacht, die Epidermis selbst ist verschmälert. Im Endstadium zeigt die Haut eine ausgeprägte Induration infolge Überwiegens des Bindesgewebes bei Atrophie der regulären Strukturen (98).

1.5.2.3. Verdauungstrakt

Der Ösophagus ist bis zu 90 % bei Patienten mit systemischer Sklerodermie mitbeteiligt (76, 94, 108). Der Ösophagus ist damit der am häufigsten mitbetroffene Abschnitt des Verdauungstrakts und neben der Haut das am meisten involvierte Organ insgesamt.

Ösophagusveränderungen können der Symptomatik an der Haut durchaus vorangehen (32, 81) und ein Großteil der Patienten weist initial noch keine Schluckbeschwerden auf, so daß der Befund mit szintigraphischen und manometrischen Methoden gesichert werden muß.

Das Hauptproblem für die Patienten liegt darin, daß sie größere Speisestücke nicht mehr oder nur mit Mühe schlucken können und dadurch die Nahrungsaufnahme erschwert ist.

An pathologischen Veränderungen findet sich eine geminderte oder aufgehobene Peristaltik. Im weiteren Verlauf dilatieren die Hälfte bis zwei Drittel des unteren Abschnittes des Ösophagus. Eine Verengung kommt gelegentlich vor, ist aber wesentlich seltener. In vielen Fällen entsteht ein gastro-ösophagealer Reflux, der zu peptischer Ösophagitis, Verkürzung und narbiger Struktur des Organs führen kann (51, 84). Auch Hiatusgleithernien werden bei Sklerodermiepatienten in größerer Häufigkeit gefunden (55).

Histologisch kann die Mucosa rarifiziert und häufig ulceriert sein. Eine Verdickung der Submucosa mit vermehrten Kollageneinlagerungen und eine unterschiedliche Atrophie der Muscularis, die nahezu vollständig durch fibrotisches Gewebe ersetzt ist, sind weitere histologische Befunde (81).

Von den anderen Abschnitten des Verdauungstraktes ist der Magen nur in wenigen Fällen bei progressiver systemischer Sklerodermie betroffen (41, 75). Schwerwiegender ist bei manchen Patienten mit PSS die Miterkrankung des Duodenums, des Dünndarms und des Colons. Es kann zu schweren Blutungen, Bauchkrämpfen und periodisch zu Durchfällen und Obstipationen kommen (37, 76). Röntgenographisch finden sich bis zu 1/3 der Fälle Veränderungen am Duodenum und 10 % zeigen Veränderungen des Jejunums und Ileums. Bei 50 % der Patienten mit röntgenologisch nachgewiesenen Veränderungen wie Dilatation, Hypomotilität oder verlängerter Passagezeit, finden sich keine subjektiven Beschwerden (6). In den restlichen Fällen kann es aufgrund der pathologischen Veränderungen, zu einer Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien kommen (37, 50, 66), die einen großen Anteil des Vitamin B 12 verbrauchen und vermutlich durch die Konjugation von Gallensalzen (50, 66) die normale Fettresorption stören. Es kommt zu Malabsorption und zu Steatorrhoe.
Nach einer Behandlung mit Breitspektrumantibiotika (50, 75) wurden eindrucksvolle Verbesserungen mit Verringerung des Leibesumfanges und der Diarrhoe, steigendem Appetit und Abnahme der Steatorrhoe gesehen.

Die auffälligste Veränderung am Colon ist das Vorkommen von Divertikeln, vor allem im Colon transversum und Colon descendum. Ursache ist eine unregelmäßige Atrophie der Muscularis (41,75). Im weiteren Verlauf können diese Divertikel verschwinden und durch eine generalisierte Colondilatation abgelöst werden (9,81).

Die erwähnten Aussackungen kommen auch im Jejunum und Ileum vor und sind im wesentlichen nur bei der progressiven systemischen Sklerodermie vorhanden (81). Komplikationen ergeben sich in der Regel nicht. Es kann jedoch zur Perforation und zum Darmverschluß, durch sich in den Divertikeln ansammelnde Fäces, kommen. Die meisten Patienten mit röntgenologisch faßbaren Colonveränderungen sind aber ohne Beschwerden (55).

Histologisch sind die wichtigsten Veränderungen, wenn man ein Fibrose der Serosa hinzufügt, im Prinzip dieselben, wie die am Ösophagus nachgewiesenen, d.h. Verdickung und Fibrose der Submucosa und Atrophie der glatten Muskulatur, die durch Kollagen ersetzt ist (37,41).

1.5.2.4. Lunge

Das Organsystem, das zusammen mit dem Ösophagus bei progressiver systemischer Sklerodermie am häufigsten mitbetroffen wird, sind die Lungen (39). In 74-90 % der autopsierten Patienten mit PSS (20) kann eine Lungenfibrose nachwiesen werden.
Das auffälligste klinische Symptom ist die Dyspnose verschiedenen Grades, die bei Belastung oder auch in Ruhe auftreten kann (106). Weitere Zeichen der Lungenbeteiligung sind Husten, Sputumproduktion, trockene basiläre Rasselgeräusche und gelegentlich ein abgeschwächtes Atemgeräusch (106). Röntgenologisch ist die beidseitige basiläre Lungenfibrose mit vermehrter retikulärer Zeichnung (51, 59, 81, 98) typisch. Dieses Merkmal wurde auch als eines der drei Nebenkriterien zur Klassifizierung der systemischen Sklerodermie durch die amerikanische Rheumagesellschaft bestimmt (59).
Sehr früh im Verlauf der Krankheit kommt es zu Diffusionsstörungen (39), denen im weiteren Verlauf restriktive und/oder obstruktive Lungenfunktionsstörungen folgen.

Die hauptsächlichen histologischen Veränderungen sind eine diffuse alveoläre, interstitielle und peribronchiale Fibrose, sowie eine Sklerose der kleinen Pulmonalarterien, die zum einen die oben erwähnten Lungenfunktionsstörungen und zum anderen eine pulmonale Hypertonie mit progredienter Rechtsherzbelastung und Rechtsherzinsuffizienz bewirken (97, 114). Die Schwere der Gefäßveränderungen hängt nur wenig mit dem Ausmaß der Lungenfibrose zusammen. Komplikationen entstehen durch rezidivierende Bronchitiden und Bronchopneumonien. Die Patienten können durch die Folgen der pulmonalen Hypertonie (Cor pulmonale) oder durch die pulmonalen Infekte ad. exitum kommen. In der Regel folgen diese Symptome der Entwicklung von Hautveränderungen, in Einzelfällen kann die Beteiligung der internen Organe jedoch bereits vor der Hautmanifestation auftreten (81).

1.5.2.5. Herz

Wie schon angesprochen, kann das Herz mittelbar durch sklerodermiebedingte Veränderungen an den Lungen mit in den Krankheitsprozeß einbezogen werden. Durch Veränderungen an den Nieren mit konsekutivem arteriellen Hypertonus (siehe weiter unten) kommt es ebenfalls mittelbar zur Herzmitbeteiligung.
Es gibt jedoch auch sklerodermiepathohistologische Veränderungen am Herzmuskel. Eine fokale Muskelnekrose und eine fokale oder diffuse Myocardfibrose wurden beschrieben (20, 81). Die klinischen Zeichen sind diejenigen der Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, Orthopnoe und nächtlichen paroxymalen Anfällen von Atemnot. Häufig sind die cardialen Symptome durch die Lungenveränderungen maskiert (30). Linksherzinsuffizienz oder Globalinsuffizienz als Folge der Myocardfibrose ist häufiger als das Cor pulmonale (81).

1.5.2.6. Nieren

Die Miterkrankung der Nieren ist eine häufige Todesursache bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie (64). In den meisten Fällen mit schwerer Nierenbeteiligung und letztlich letalem Ausgang

kam es dabei zu schweren arteriellen Hochdruckerkrankungen, und es stelle sich eine frühe Entwicklung einer rasch fortschreitenden, irreversiblen Niereninauffizienz ein (8, 49, 52, 74, 100). Die meisten Patienten mit einem solchen klinischen Verlauf hatten eine schwere, progredient verlaufende systemische Sklerodermie von weniger als 3 Jahren Dauer.
Sieht man von den schweren Verläufen ab, bei denen die Miterkrankung der Nieren im Rahmen der Sklerodermie offensichtlich ist, stellt sich die Frage, in wie vielen Fällen eine symptomlose Nierenbeteiligung vorliegt.

Jensen und Lund (48) äußerten die Ansicht, daß die Nieren in den meisten Fällen mitbetroffen sind, nur die üblicherweise gebrauchten Untersuchungsmethoden (Urinuntersuchung, Kreatinin) sind nicht empfindlich genug, um dieses nachzuweisen.

Histologisch finden sich zahlreiche kleine Infarkte der Nierenrinde. Die Intima der inter- und intralobulären Arterien, sowie anderer kleiner Arterien ist hyperplastisch durch Ablagerungen von sauren Mucopolysacchariden. Fibrinoide Nekrosen kleiner Arterien und afferenter Arterien werden ebenfalls beschrieben (18,74).

Immunologische Untersuchungen zeigen in den betroffenen Gefäßwänden und in den Glomeruli das Vorkommen von Immunglobulinen, von Complement- und Antiglobulinen, sowie von Fibrinogen (33, 53, 60, 61, 99).

1.5.2.7. Muskel- und Skelettsystem

Rheumatische Beschwerden gehören mit zu den Frühsymptomen bei progressiver systemischer Sklerodermie (5, 83).
Die klinischen Symptome sind Polyarthralgien und Steifheit vor allem der Finger, Hände, Füße und Knie. Es kommt zu Crepitationen an Sehnen und Gelenken (81). Viele Patienten entwickeln fortschreitende, erhebliche Beugekontrakturen der Finger und gelegentlich der Ellenbogen. Ebenfalls typisch ist eine unterschiedlich starke Bewegungseinschränkung der Hand- und Fußgelenke.

Zu Beginn findet sich meist nur eine geringe Schwellung der Gelenke und es bereitet Schwierigkeiten, besonders im Bereich der Hände, zu unterscheiden, ob für die Bewegungseinschränkung die Erkrankung der Gelenke oder die Verhärtung der Haut und des periarticulären Bindegewebes ursächlich ist (81).
Die Einbeziehung der Muskeln in den Prozess der progressiven systemischen Sklerodermie äußert sich mit Gewichtsverlust und Atrophie der Muskeln und begleitender Muskelschwäche und Ermüdbarkeit. Betroffen sind vorwiegend proximale Muskelgruppen, wie der Pectoralgürtel oder die Unterarmbeuger (103).
Die Ursache dafür muß in vielen Fällen in der schlechten Versorgung der Muskulatur und in deren Nichtgebrauch gesehen werden (13, 65). Es gibt jedoch primäre Myopathien, die von denen der Polymyositis nicht unterschieden werden können (13, 65).
An Laborbefunden bei Muskelbefall, gibt es eine leichte Erhöhung der Kreatininphosphokinase (CPK), einen Anstieg der Serumaldolaseaktivität und eine Ausscheidung von Kreatinin im Urin (81).
Die pathologischen Veränderungen sind neben Atrophie und Nekrose der Muskelfasern, die durch dichtes, kollagenes Bindegewebe ersetzt werden, sehr vielgestaltig (88). Perivasculär und interstitiell kommt es zu Lymphozyten- und Plasmazellinfiltration.

1.5.2.8. Übrige Organe

Eine Mitbeteiligung anderer, als der aufgeführten Organe ist ungewöhnlich und von eher geringerer klinischer Bedeutung. Bemerkenswert ist noch das gemeinsame Auftreten von primär biliärer Cirrhose und progressiver systemischer Sklerodermie bei sehr wenigen in der Literatur bekannten Fällen (16, 22, 71, 72, 79).

1.6. Entzündliche Reaktionen bei der Sklerodermie

Wie bereits zu Beginn erwähnt, ist die Pathogenese der Sklerodermie noch nicht geklärt. Die Bindegewebsvermehrung und der gestörte Kollagenstoffwechsel hängen möglicherweise neben vaskulären und immunologischen Ursachen (111) auch von entzündlichen Veränderungen

ab. Diese können sich an Muskeln, Gelenken, Gefäßen und anderen Organstrukturen manifestieren.

2. Aufgabenstellung

Anhand eines Kollektives von Patienten mit der Diagnose progressive systemische Sklerodermie und der Diagnose circumscripte Sklerodermie mit interner Beteiligung soll dargestellt werden, ob eine Korrelation zwischen der Höhe ausgewählter Entzündungsparameter und dem klinischen Erscheinungsbild besteht und ob daraus Aussagen über den Schweregrad, den Verlauf und die Prognose der Erkrankung möglich sind.

Die Untersuchung der klinischen Symptomatik der Patienten soll zum einen die Veränderungen der Haut und des Bewegungsapparates und zum anderen die interne Symptomatik erfassen. Die Letztere soll anhand von Lungen- und Ösophagusveränderungen erfolgen.

Die Entzündungsparameter sind im Einzelnen die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), die Leukozytenzahl im Blut, die Antinukleären Antikörper (ANA), die Gamma-Globuline und der Waaler-Rose-Test. Außerdem soll mittels einer Verlaufsbeobachtung der klinischen Entwicklung der Haut und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit dargestellt werden, inwieweit die bei den Patienten angewandte Therapie auf die Erkrankung Einfluß zu nehmen vermag.
Vorangestellt wird eine modifizierte Klassifizierung der progressiven systemischen Sklerodermie.

3. Klassifizierung der progressiven systemischen Sklerodermie (PSS)

Wie oben bereits ausgeführt, wird bislang in der Literatur zwischen progressiver systemischer Sklerodermie mit ihren Unterarten, Akrosklerodermie, CREST-Syndrom, Thibierge-Weissenbach-Syndrom und diffuser Sklerodermie auf der einen Seite und circumscripten Sklerodermie auf der anderen Seite unterschieden. Wenn auch die circumscripte Sklerodermie ohne interne Beteiligung einhergeht, so gibt es doch Übergangsformen (s.o.), bei denen eine interne Manifestation nachgewiesen werden kann.

Bei der vorliegenden Arbeit haben wir in Anlehnung an Barnett (2) eine andere Klassifizierung verwendet. Wir unterteilen die progressive systemische Sklerodermie in Typ I, Typ II und Typ III.

Der Typ I entspricht der Akrosklerodermie in dem Sinne, daß die von der Krankheit befallene Haut die Finger bis einschließlich der Handgelenke und das Gesicht einschließt.

Der Typ II gehört ebenfalls nach der bislang üblichen Einteilung in die Gruppe der Akrosklerodermie. Wir bezeichnen ihn als "Proximal ascendierende Sklerodermie". Der Befall der Haut ist auch hier initial an den Fingern. Die Zehen und Füße können ebenfalls betroffen sein und das entscheidende Kriterium ist das Überschreiten des Handgelenks als derjenigen Grenze, die für den Typ I verbindlich ist. Die Induration steigt auf und befällt die Arme bis zu etwa der Höhe der Ellenbeugen und die Beine bis über Kniehöhe. Dazu kommt es zu einem Befall der hinteren Schweißrinne.
Typisch für Typ I und für Typ II ist das Raynaud Phänomen, das die Krankheit meist einleitet. Eine Calcinose ist bei beiden Typen möglich. Ein Befall aller eingangs erwähnten Organe und Organssysteme kann erfolgen.

Der Typ III ist identisch mit der diffusen Sklerodermie der bereits bekannten Einteilung. Das Befallsmuster an der Haut ist zu Beginn der Erkrankung stammbezogen, die Ausbreitungsrichtung ist zentrifugal. Die interne Mitbeteiligung der Sklerodermie umfaßt die gleichen Organsysteme wie bei Typ I und II.

Die drei Typen der progressiven systemischen Sklerodermie werden weiter unterteilt in eine entzündliche und eine nicht entzündliche Form. Um diese Unterscheidung treffen zu können, werden die bereits erwähnten fünf Entzündungsparameter herangezogen. Dieses Vorgehen und die Werte der Parameter entstammen dem Vorschlag der ADF-Arbeitsgruppe "Progressive Systemische Sklerodermie".
Die kritischen Werte der Entzündungsparameter dafür sind im einzelnen:

- 1. BKS > 40 mm in der 2. Std. nach Westergren
- 2. Leukozytose > 12 600/mm^3
- 3. Antinukleäre Antikörper (ANA) Titer > 40
- 4. Gamma-Globuline > 1,6 g/dl
- 5. Positiver Waaler-Rose-Test

Ein entzündlicher Typ a der systemischen Sklerodermie liegt bei einen Patienten dann vor, wenn drei dieser Parameter die angegebenen Grenzwerte überschreiten bzw. positiv sind. Bei weniger als drei positiven Parametern sprechen wir von einem nicht entzündlichen Typ b .

Die Zuordnung der Patienten zu den Typen der systemischen Sklerodermie und die Festlegung, ob eine entzündliche oder nicht entzündliche Form vorliegt, erfolgt immer zu dem Zeitpunkt, an dem der Patient erstmals zur klinischen Beobachtung kommt.

4. Circumscripte Sklerodermie und interne Miterkrankung

Wie im allgemeinen Teil bereits angesprochen, gibt es Patienten, die an einer circumscripten Sklerodermie leiden und gleichzeitig Symptome der progressiven systemischen Sklerodermie zeigen.

Solche Fälle werden ebenfalls in dieser Arbeit berücksichtigt, und es werden auch die gleichen Untersuchungskriterien wie bei systemischer Sklerodermie angewendet. Die Unterscheidung in eine entzündliche bzw. in eine nicht entzündliche Form erfolgt wie bei den Fällen der systemischen Sklerodermie. Auf eine Unterscheidung in die Untergruppen der circumscripten Sklerodermie wird verzichtet.

5. Methodik

5.1. Datenerhebung und allgemeine Richtlinien zur Bewertung des Organbefalls

Zur Bewertung des Sklerodermiebefalls an den betrachteten Organsystemen wurde eine vierstufige Einteilung entsprechend dem ansteigenden Schweregrad in

a) kein nachweisbarer Befall
b) leichter Befall
c) mittelgradiger Befall
d) schwerer Befall

getroffen.

Die Daten über das klinische Zustandsbild der Patienten und die dazugehörigen Laborparameter wurden für die einzelnen Patienten jeweils über unterschiedliche Zeiträume hinweg gesammelt. Die Ursache hierfür ist, daß die Patienten unterschiedlich lange an ihrer Krankheit leiden und sie unterschiedlich lange in klinischer Betreuung sind. Es wurde immer versucht zu einem Zeitpunkt der Datenerhebung bzw. Untersuchung möglichst alle klinischen Aspekte für Haut, Bewegungsapparat, Ösophagus und Lunge, sowie alle Entzündungsparameter vollständig zu erlangen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie sind die Zeiträume zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten unterschiedlich lange.

5.2. Beurteilung des Hautorgans

Die einzelnen Typen der Sklerodermie wurden individuell bewertet. Das heißt, daß im Fall eines Typ I mit ausgeprägtester Sklerodaktylie und Gebrauchsverlust der Hände die Bewertung schwerer Befall vergeben wurde, obwohl bei einem Typ II der ebenfalls einen schweren Befall aufweist, zusätzlich Arme und Beine befallen sind und damit an und für sich ein schwerer Befall des Hautorgans vorliegt.

Bewertet wurden im wesentlichen die folgenden Kriterien:

1. Der Grad der Sklerose an den Händen bzw. und/oder an Armen, Beinen und Stamm.
2. Der Grad der Sklerose im Gesicht mit besonderer Beachtung von Mikrostomie, Verstreichung des Faltenreliefs und Sklerose des Zungenbändchens.
3. Der Ausprägungsgrad von Fingerkuppennekrosen

Anhand dieser Kriterien wurde zum jeweiligen Beurteilungszeitpunkt für den einzelnen Patienten der Gesamtschweregrad des Hautbefalls festgelegt.

5.3. Beurteilung des Bewegungsapparates

Zur Bewertung des Bewegungsapparates wurde der Grad der Bewegungseinschränkung und der Kontrakturen an den Fingergelenken und an den größeren Gelenken herangezogen. Ebenso gingen die Angaben der Patienten über rheumatische Beschwerden in die Beurteilung ein. Als Hauptkriterien dienten:

1. Der Grad der Bewegungseinschränkung an den befallenen Gelenken.
2. Subjektive Angaben der Patienten über rheumatische Beschwerden.

Es wurde nicht unterschieden, ob die Symptome am Bewegungsapparat dermatogen oder durch Veränderungen der Gelenke selbst verursacht waren.
Aus diesen Kriterien wurde wie bei der Haut eine Gesamtbeurteilung gegeben.

5.4. Beurteilung des Ösophagusbefalles

Zur Beurteilung eines möglichen Ösophagusbefalls und dessen Ausmaß wurde die Methode der Ösophagusfunktionsszintigraphie und/oder ein Röntgen-Ösophagusbreischluck herangezogen.
Bei der Ösophagusfunktionsszintigraphie schluckt der Patient 15 ml Wasser mit 300 µCi 99 mm DPTA. Über dem Thorax wird dann mittels einer Gamma-Kamera die Radioaktivität gemessen und die Bilder durch einen Computer ausgewertet.
Auf die Befunde, die durch die radiologische Klinik und Poliklinik der Universität München erstellt wurden, wurde die bereits bekannte vierstufige Einteilung, wie folgt angewandt:

a) kein Ösophagusbefall (Normalbefund)
b) geringer Ösophagusbefall
c) mittelgradiger Ösophagusbefall
d) hochgradiger Ösophagusbefall

Falls für Patienten keine Ösophagusfunktionsszintigraphie vorlag, wurde die Ösophagusbreipassage zur Beurteilung herangezogen. Die Aufnahmen erfolgten mit der üblichen Aufnahmetechnik.
Die Bewertung erfolgte wie im Falle der Ösophagusszintigraphie mit demselben Schema.
Für die Verlaufsbeobachtung wurden nur die Ergebnisse gleicher Untersuchungsverfahren herangezogen.

5.5. Beurteilung des Lungenbefalles

Der Grad des Lungenbefalls wurde anhand von Lungenfunktionsuntersuchungen und/oder anhand von Röntgenaufnahmen der Lungen beurteilt. Die Lungenfunktionsuntersuchungen wurden in der Pulmonologischen Abteilung der 1. Medizinischen Klink, des Klinikums Großhadern der Universität München, durchgeführt. Zur Beurteilung herangezogen wurden die Blutgase, eine restriktive und /oder obstruktive Ventilationsstörung, eine Diffusionsstörung und die Compliance der Lungen.

Falls für Patienten keine Lungenfunktionsuntersuchungen vorlagen, wurden Befunde von Röntgenaufnahmen der Lunge zur Bewertung herangezogen.

Für die Befunde wurde ebenfalls eine vierstufige Einteilung in Schweregrade erstellt.

a) kein Lungenbefall
b) geringer Lungenbefall
c) mittelgradiger Lungenbefall
d) hochgradiger Lungenbefall

Wiederum wurden für die Beurteilung des Verlaufes nur Befunde der jeweils gleichen Methode herangezogen.

5.6. Einzelne Entzündungsparameter

Die ausgewählten Entzündungsparameter sind allgemein im Klinikalltag übliche Screeningparameter, die bis auf den Nachweis der ANA und des Waaler-Rose-Testes in nahezu jedem Kliniklabor erstellt werden können.

Um Aufschluß darüber zu bekommen, ob bestimmte Größenordnungen bei den einzelnen Entzündungsparametern möglicherweise mit dem Schweregrad an den verschiedenen Organsystemen korellieren, wurden für alle Parameter, bis auf den Waaler-Rose-Test, Grenzwerte gezogen.

Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit (BKS)

Die am weitesten verbreitete Methode zur Bestimmung der BKS ist die Methode nach Westergren (21). Dieses Verfahren liegt auch den in dieser Untersuchung verwendeten BKS-Werten zugrunde. Von den abgelesenen Werten nach einer bzw. nach zwei Stunden, wurden die zwei Stunden Werte für die Befundung herangezogen.
Die Normalwerte sind in der Literatur nicht verbindlich festgelegt.

Die Obergrenze für die zweite Stunde schwankt um 20 mm, wobei der Wert bei Männern etwas niedriger liegt als bei Frauen. Im allgemeinen kann die beschleunigte BKS vor dem 50. Lebensjahr über 15 mm in der zweiten Stunde bei Männern und über 20 mm bei Frauen als objektiver, wenn auch unspezifischer und unempfindlicher Indikator für einen krankhaften Prozeß gelten (109).

Für die BKS werden folgen Grenzwerte gesetzt:

a. bis $\leq$ 25 mm/2. Std.
b. > 25 und $\leq$ 40 mm/2. Std.
c. < 40 mm/2. Std.

Leucozyten

Die Leucocytenbestimmung erfolgte nach den laborüblichen Zählmethoden (21).
Die Normalwerte für Erwachsene werden mit 4 000 - 10 000/mm^3 Blut angegeben. Eine Erhöhung ist ein unspezifischer Hinweis für einen krankhaften Prozeß, aber auch im Rahmen einer Medikation mit Kortikoiden zu sehen (21).

Für die Leucocyten stehen folgende Grenzwerte:

a. bis < 10 000 Leucocyten/mm^3
b. > 10 000 bis $\leq$ 12 600 Leucocyten/mm^3
c. > 12 600 Leucocyten/mm^3

Gamma-Globuline

Die Gamma-Globulin-Werte entstammen der bei den Patienten durchgeführten Serumelektrophorese. Das laborübliche Routineverfahren hierbei ist die Trägerelektrophorese auf Zelluloseacetatfolien (102). Als Normbereich werden 0,7 - 1,5 g/dl bzw. 11,0 - 19,0 Rel. % angegeben (21). In dieser Arbeit werden die Werte in g/dl verwendet.

Für die γ-Globuline ergeben sich folgende Grenzwerte:

a. bis ≤ 1,2 g/dl
b. > 1,2 g/dl bis ≤ 1,6 g/dl
c. > 1,6 g/dl

Waaler-Rose-Test

Der Waaler-Rose-Test dient im wesentlichen zum Nachweis jener Rheumafaktoren bei chronischer Polyarthritis, die mit heterologem Gamma-Globulien reagieren. Es handelt sich um einen Agglutinations-Test, der für Titer größer 1:16 bis 1:32 als positiv gilt (21). In der Arbeit werden die Titer des Waaler-Rose-Tests nicht berücksichtigt. Es wird nur zwischen positivem und negativem Ergebnis differenziert.

Antinukleäre Antikörper (ANA)

Die Antinukleären Antikörper werden mit der Methode der indirekten Immunfluoreszenz nachgewiesen (67). Die Angabe erfolgt in Titerstufen von 0, 40, 80, 160 usw. bis 20 480.
Die Titerstufen 0 bis 40 gelten als negativ, bis Titer 640 kann man von niedrigen und bei Titer 1 280 und darüber von hohen Titerstufen sprechen (67).

Für die Antinukleären Antikörper werden folgende Grenzwerte gezogen:

a. Titer 0 - 40
b. Titer 80 - 640
c. Titer 1 280 - 20 480

5.7. Statistik

Die Signifikanzanalysen werden zum einen mit einem X^2 - Häufigkeitstest und zum anderen mit einem X^2 - Unabhängigkeitstest für Kontingenztafeln durchgeführt. Für beide Tests gilt die Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0,05$.

6. Ergebnisse

6.1. Klassifizierung der Patienten

Die Gesamtzahl der untersuchten Patienten n = 71 verteilt sich in unterschiedlichen Ausmaß auf die einzelnen Sklerodermietypen. Der Typ Ia wurde im vorliegenden Kollektiv nicht gefunden und wird im folgenden nicht mehr angesprochen.
In Abb. 1 sind die absoluten und die prozentualen Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Typengruppen dargestellt.
11 Patienten weisen den Typ Ib, 29 Patienten den Typ IIa und 21 Patienten den Typ IIb auf. Für die übrigen Typen finden sich wesentlich geringere Patientenzahlen. Der Typ IIIa ist mit 3 Patienten, die circumscripte Sklerodermie (= CS) b ist mit 5 Patienten und die Typen IIIb und circumscripte Sklerodermie a sind mit je einem Patienten vertreten.
Faßt man die entzündliche und die nicht entzündliche Form des Typ II zusammen, so ist dieser mit rund 70 % des gesamten Patientenguts der am häufigsten vorkommende Typ.
Unterteilt man das gesamte Patientengut, unabhängig vom Typ der Sklerodermie, in Patienten mit entzündlicher und nicht entzündlicher Form der Sklerodermie, so finden sich 46,5 % entzündliche und 53,5 % nicht entzündliche Formen (siehe Abb. 1).

6.2. Geschlechtsverteilung

Im gesamten untersuchten Patientengut fanden sich 14 Männer und 57 Frauen. Das entspricht einem Verhältnis von 4:1 Frauen zu Männern.
In Abb. 2 ist diese Relation in der Säule G = Gesamtkolletiv dargestellt. Daneben gibt die Graphik Aufschluß, wie sich innerhalb der einzelnen Typen die Geschlechter verteilen. Der Typ Ib zeigt ein Verhältnis von 10:1, der Typ IIb von 20:1 und der Typ IIa ein Verhältnis von 4:1 Frauen zu Männern. Der Typ IIIa ist mit 2 männlichen und einem weiblichen, der Typ CS b mit 2 männlichen und 3 weiblichen und der Typ CS a und IIIb mit jeweils nur einem männlichen Patienten vertreten.

Abb. 1: Verteilung der Gesamtpatientengruppe auf die Typen der Sklerodermie

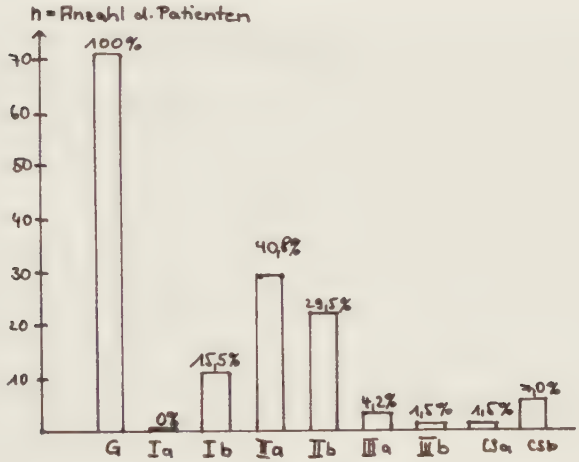
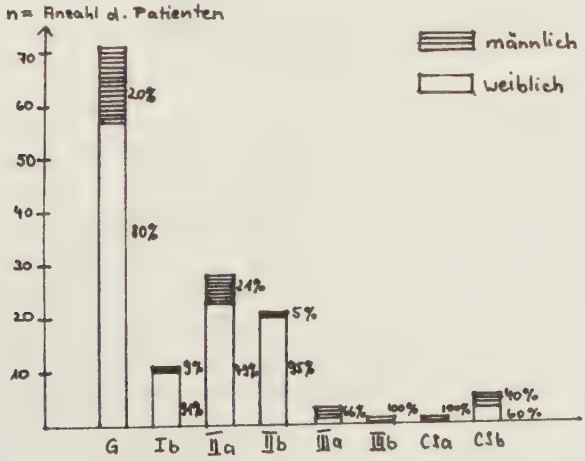


Abb. 2: Verteilung der Geschlechter



Faßt man die Typen Ib, IIa und IIb zusammen, dann ergibt sich für diese Gruppen ein Verhältnis von 6,6:1 Frauen zu Männern (siehe Abb. 2).

6.3. Häufigkeitsverteilung der Entzündungsparameter

Für alle Patienten wurde zu Beginn des jeweiligen Beobachtungszeitraumes die Höhe der einzelnen Parameter ermittelt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die ermittelten Entzündungsparameter den im Methodikteil besprochenen Grenzwerten zugeordnet.

Die folgenden Tabellen zeigen, wie sich die Entzündungsparameter auf das Gesamtkollektiv und auf die einzelnen Typengruppen verteilen.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der BKS zu Beginn des jeweiligen Beobachtungszeitraumes

		Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	CSa	CSb	G
		%							
BKS	≤ 25	91	3,4	42,8	33,3	0	0	60	33,8
	≤ 40	0	17,2	23,8	0	0	0	20	15,5
	> 40	9	79,4	33,4	66,7	100	100	20	50,7

Von der Gesamtheit der Patienten haben zu Beginn des jeweiligen Untersuchungszeitraumes 33,8 % eine BKS ⩽ 25, 15,5 % eine BKS ⩽ 40 und 50,7 % eine BKS > 40 mm/2 Std. Von den Patienten mit Typ Ib haben 91 % eine BKS von ⩽ 25 und 9 % eine BKS von > 40 mm/2 Std. Die Patienten mit Typ IIb weisen für 42,8 % eine BKS ⩽ 25, für 23,8 % eine BKS ⩽ 40 und für 33,4 % eine BKS > 40 mm/2 Std. auf. Bei der Gruppe Typ IIa finden sich 3,4 % der Patienten mit einer BKS von ⩽ 25, 17,2 % der Patienten mit ⩽ 40 und 79,4 % der Patienten mit > 40 mm/2 Std.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Leukozyten zu Beginn des jeweiligen Untersuchungszeitraumes

		Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	CSa	CSb	G
		%							
Leukozyten	≤ 10000	100	58,6	95,2	66,7	0	100	80	77,5
	≤ 12600	0	17,2	4,8	33,3	100	0	20	12,7
	> 12600	0	24,2	0	0	0	0	0	9,8

Bei 77,5 % der Gesamtpatientenzahl fanden sich Leucocytenwerte ⩽ 10 000 . 12,7 % der Patienten haben Leucocyten ⩽ 12 600 und nur 9,8 % der Gesamtzahl weisen Leucocyten > 12 600 auf. Innerhalb der einzelnen Typen sind nur bei Typ II a 24,2 % dieser Patienten mit Leucocytenwerten > 12 600.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der ANA zu Beginn des jeweiligen Untersuchungszeitraumes

		Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	CSa	CSb	G
		%							
ANA Titer	0 – 40	64	31	38	0	100	100	80	39,4
	80 – 640	27	20,6	33,5	0	0	0	20	25,4
	1280 – 20480	9	48,4	33,5	100	0	0	0	35,2

39,9 % der Gesamtzahl der Patienten zeigen Titerhöhen von 0 - 40. 25,4 % von 80 - 640 und 35,2 % von 1 280 - 20 480 auf. Damit finden sich bei 60 % der Patienten zu Beginn des Untersuchungszeitraumes positive ANA-Titer. Bei 64 % der Patienten mit Typ Ib sind die Titer negativ. Titerhöhen von 80 - 640 haben bei Typ IIa und IIb 31 bzw. 38 %, CS b 80 %, Typ Ib 27 %, Typ IIa 20,6 % und Typ IIb 33,8 %. Titerhöhen von 1 280 - 20 480 finden sich bei 48,4 % mit Typ IIa, bei 33,5 % mit Typ IIb und Typ IIIa.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Gamma-Globuline zu Beginn des jeweiligen Untersuchungszeitraumes

		Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	CSa	CSb	G
		%							
γ-Globuline	≤ 1,2 g/dl	73	27,5	16,6	33,3	100	100	20	47,9
	≤ 1,6 g/dl	18	7	19	33,3	0	0	60	16,9
	> 1,6 g/dl	9	65,5	14,4	33,3	0	0	20	35,2

Von der Gesamtzahl der Patienten haben nur 35,2 % Werte > 1,6 g/dl. Die Patienten des Typs IIa weisen dagegen 65,5 % mit Werten > 1,6 g/dl auf. Bei allen übrigen Typen finden sich für diesen Wertbereich nur kleine Patientenzahlen bis zu 3 Patienten.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Waaler-Rose-Tests

		Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	CSa	CSb	G
		%							
W-R	Ø	18	3,5	9,5	0	0	0	0	8,5
	+	9	51,7	19	66,7	0	0	40	33,8
	−	73	44,8	71,5	33,3	100	100	60	57,7

Für diesen Parameter wurden nicht allein die Werte zu Beginn des Untersuchungszeitraumes herangezogen. Für einen Patienten wird der Waaler-Rose-Test als positiv registriert, wenn er mindestens einmal im überschaubaren Krankheitsverlauf positiv war, im anderen Fall wird er als negativ verzeichnet. 33,8 % bzw. 57,7 % aller Patienten zeigen einen positiven bzw. negativen Waaler-Rose-Test. Für 8,5 % der Patienten findet sich kein Ergebnis des Testes. Die entzündlichen Typen IIa und IIIa waren in 51,7 % bzw. 66,7 % der entsprechenden Fälle positiv, die nicht entzündlichen Typen waren zwischen 60 und 73 % der Fälle negativ.

6.4. Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte im Verlauf der Sklerodermie

Für jeden Patienten wurde der maximal erreichte Schweregrad der klinischen Ausprägung an den untersuchten Organsystemen im jeweiligen Zeitraum der Beobachtung ermittelt. Die im Methodikteil angegebene Einteilung der Symptomatik in leicht, mittel, schwer oder nicht befallen wurde dazu benützt.

In Abb. 3 wird dargestellt, wieviele der Patienten aus den Typengruppen der Sklerodermie und aus der Gesamtzahl sich auf die unterschiedlichen Schweregrade des Hautbefalls verteilen. Die Gesamtzahl der Patienten mit leichtem Hautbefall beträgt 8 und ist damit nahezu gleich der Zahl der Patienten des Typ Ib mit leichtem Hautbefall. Nur 1 Patient mit Typ IIb weist ebenfalls noch diesen Befallsgrad auf. Einen mittleren Befall der Haut zeigen 31 Patienten, das entspricht 43,7 % der Gesamtzahl. Die größte Anzahl kommt aus der Typengruppe IIb mit 11 Patienten. Aus der Gruppe Ib kommen 4 und aus IIa 10 Patienten und die Mehrzahl der Patienten mit CS b. Einen schweren Befall der Haut zeigen 32 Patienten, entsprechend 45 % der Gesamtzahl. Aus der Gruppe Ib kommt kein Patient, aus IIa die weitaus meisten der Erkrankten. Mit 19 Patienten entspricht dies 65,5 % aller Patienten des Typs IIa. Der Typ IIb ist mit 9 Patienten und der Typ IIIa mit 2 Patienten vertreten.

Abb. 4 zeigt die Verhältnisse für den Bewegungsapparat. Über den Zeitraum der Verlaufsbeobachtungen haben insgesamt 11 Patienten keinen Befall des Bewegungsapparates gezeigt, 5 aus der Gruppe Ib und 1 aus der Gruppe IIa. Die meisten Patienten, 37 entsprechend 52,1 %, weisen maximalen mittleren Befall des Bewegungsapparates auf, wobei 18 aus der Gruppe IIa und 10 Patienten aus der Gruppe IIb kommen. Einen schweren Befall findet man bei 11 Patienten, dabei sind 8 aus Typ IIa, 2 aus Typ IIb und 1 aus Typ IIIa.

In Abb. 5 wird der maximale Ösophagusbefall dargestellt. 12 Patienten, die vorwiegend Typ Ib und CS b entstammen zeigen keinen Ösophagusbefall. Das entspricht 16,9 % aller Patienten. Leichten Befall haben 17 und mittleren Befall 34 Patienten des Gesamtkollekti-

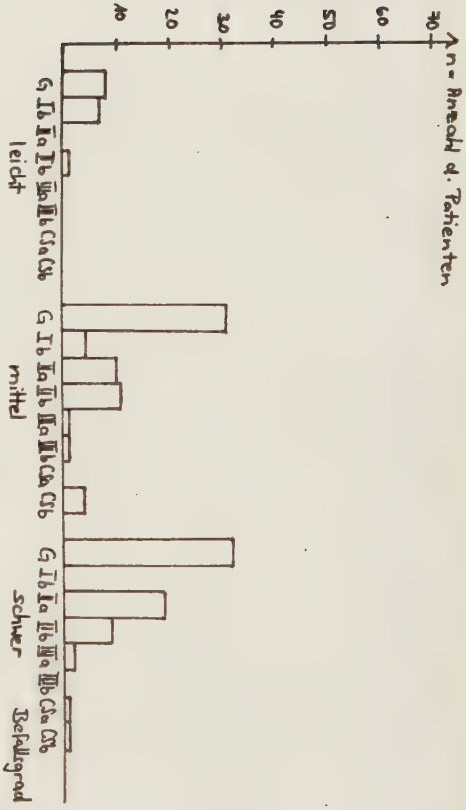


Abb. 3:

Häufigkeitsverteilung der Maximalbefunde der Haut im Verlauf der einzelnen Patienten

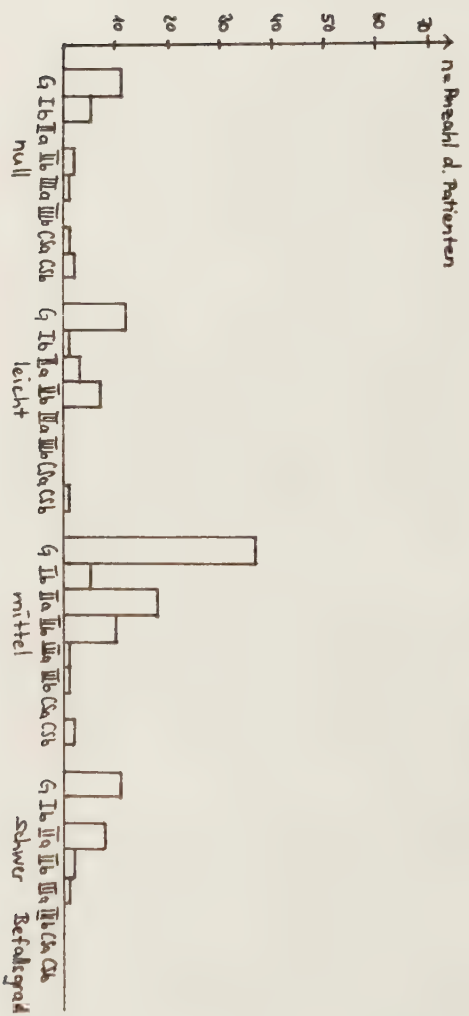


Abb. 4:

Häufigkeitsverteilung der Maximalbefunde des Bewegungsapparates im Verlauf der einzelnen Patienten

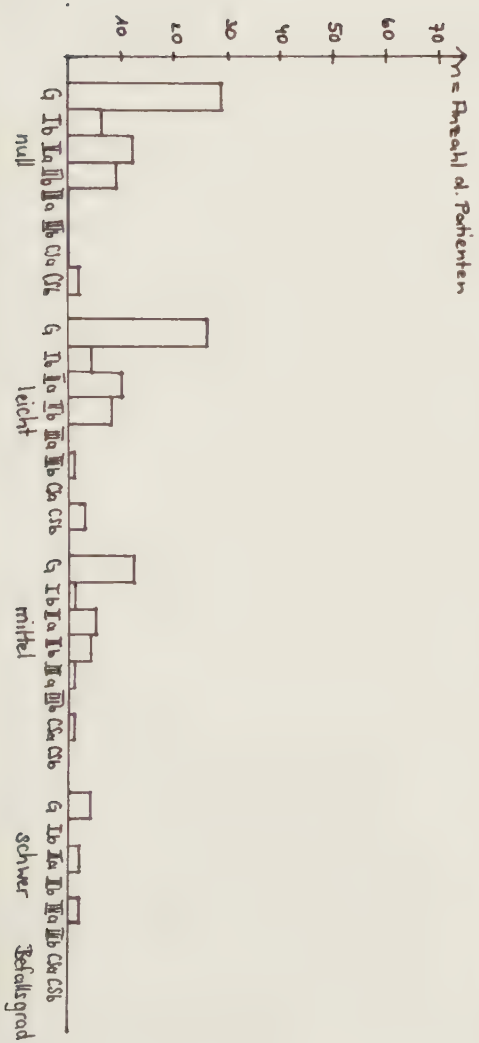


Abb. 6:

Häufigkeitsverteilung der Maximal-befunde der Lunge im Verlauf der einzelnen Patienten

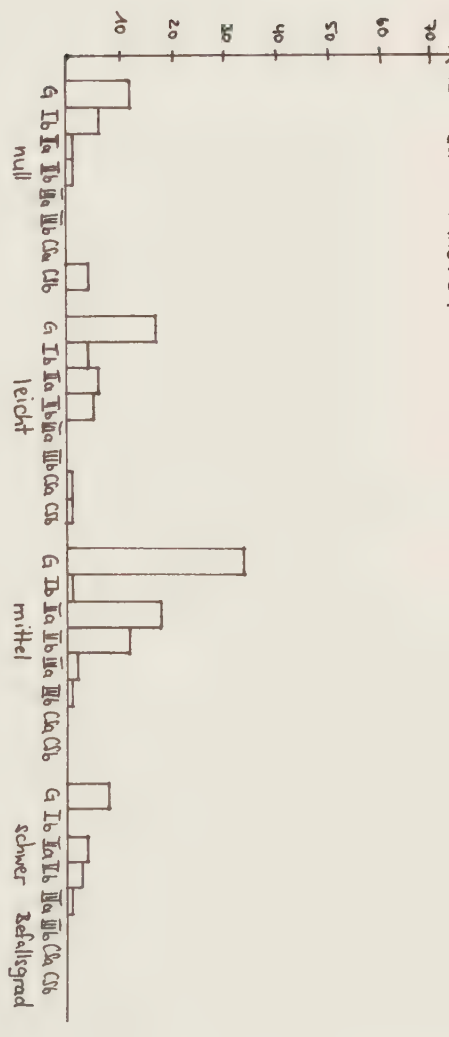


Abb. 5:

Häufigkeitsverteilung der Maximal befunde des Ösophagus im Verlauf der einzelnen Patienten

ves. 18 Patienten bzw. 62 % des Typs IIa und 12 Patienten bzw. 57 % des Typs IIb weisen maximal mittleren Befall auf. Schweren Befall zeigen 4 Patienten des Typs IIa, 3 Patienten des Typs IIb und 1 Patient des Typs IIIa.

In Abb. 6 werden die Verhältnisse für den maximalen Lungenbefall dargestellt. 29 Patienten oder 40,9 % zeigen keine nachweisbare Lungenbeteiligung. Davon entstammen 6 Patienten der Typengruppe Ib, 12 Patienten der Gruppe IIa, 9 Patienten der Gruppe IIb und 2 Patienten der Gruppe CS b. Leichten Befall haben 26 Patienten, 3 gehören der Gruppe CS b an. Mittleren Befall zeigen 12 Patienten, entsprechend 16,9 % der Gesamtzahl. In diese Gruppe fällt der Patient mit der Typisierung CS a. Einen schweren Befallsgrad weisen 4 Patienten, je 2 aus der Gruppe IIa und IIIa, auf. Bis auf den schweren Befallsgrad haben die Typen IIa und IIb für alle übrigen Befallsgrade annähernd gleiche Patientenzahlen. In Tab. 24 im Anhang sind alle Zahlen aufgeführt.

6.5. Korrelation der Höhe der Entzündungsparameter mit dem Schweregrad des Organbefalls

Für jeden Patienten wurden über den individuellen Verlauf hinweg die Beziehungen zwischen der Höhe der Entzündungsparameter und den Schweregraden des Organbefalls, die zu verschiedenen Zeitpunkten feststellbar waren, registriert. Der Grad der Sklerodermie an den betrachteten Organen wurde mit der bereits bekannten Einteilung in kein, leichter, mittlerer und schwerer Befall festgelegt. Für die Höhe der Entzündungsparameter wurden die im Abschnitt Methodik festgesetzten Grenzwerte zur übersichtlicheren Darstellung herangezogen. Dabei wurde die Beziehung zwischen einer bestimmten Höhe eines Entzündungsparameters und einem bestimmten Befallsgrad eines Organs nur jeweils einmal für die einzelnen Patienten registriert. Alle verzeichneten Konstellationen des Organbefallgrades und der zugehörigen Parameterhöhen wurden in eine Gesamtstatistik gefaßt. Eine Konstellation wie z.B. mittlerer Befallsgrad der Haut und Höhe der BKS > 40 wurde, auch wenn sie im Krankheitsverlauf des Patienten öfter zu sehen war, nur einmal in die Statistik aufgenommen.

In den Tab. 8-23 (siehe Anhang) sind die absoluten Zahlen und die Prozentzahlen verzeichnet, die sich aus dieser Untersuchung ergeben. In der ersten Spalte wird in der ersten Zeile unter G die Gesamtzahl der registrierten Konstellationen zwischen einem Organ und dem entsprechenden Entzündungsparameter aufgeführt.
Das waren z.B. für das Hautorgan 154 Einzelbeobachtungen entsprechend 100 %. Diese verteilen sich auf die Höhe der BKS, wie in Spalte "BKS", und auf die Befallsgrade der Haut, wie in Spalte "Befallsgrade der Haut" aufgeführt (siehe Tab. 8 Anhang). Unterhalb der Spalte "Befallsgrad der Haut" bzw. allgemein "Befallsgrad eines Organs" sind nochmals die Zeilen für die Höhe der Entzündungsparameter angefügt. Aus diesem Teil der Tabelle kann man ersehen, wie sich die Zahl der Beobachtungen mit unterschiedlichen Schweregraden auf die Höhe der Entzündungsparameter verteilen. Für das Hautorgan ergibt sich z.B., daß 34 mal ein leichter Hautbefund registriert werden konnte. In 16 Fällen entsprechend 47 % ist dies mit einer BKS $\leqslant$ 25, in 8 Fällen mit einer BKS $\leqslant$ 40 und in 10 Fällen mit einer BKS > 40 verknüpft. In der Spalte schwerer Hautbefall kann man z.B. ersehen, daß 23 der registrierten Beobachtungen mit einer BKS > 40, entsprechend 64 % der Fälle verbunden sind.
Für die übrigen Entzündungsparameter und Organsysteme gelten die entsprechenden Zahlen in den jeweiligen Tabellen.

Auf diese Zahlen, die teilweise ein statisches und teilweise ein dynamisches Bild der Patienten wiederspiegeln, wurde ein X^2 - Unabhängigkeitstest für Kontingenztafeln angewendet. Damit soll festgestellt werden, ob die Höhe der Entzündungsparameter und der Schweregrad des Organbefalls voneinander abhängig sind oder nicht. Es lassen sich aufgrund dieses Test bei den vorliegenden Zahlen folgende Aussagen treffen:

a) Zwischen dem Schweregrad der Hautveränderungen und der Höhe der BKS besteht ein signifikanter Zusammenhang.

b) Der Schweregrad des Befalls des Bewegungsapparates ist ebenfalls signifikant von der Höhe der BKS abhängig.

c) Die Höhe der Leucozyten ist für die Schwere des Befalls an Haut, Bewegungsapparat, Ösophagus und Lunge nicht von Bedeutung.

d) Das klinische Bild an den betrachteten Organsystemen ist unabhängig von den Werten der Gamma-Globuline.

e) Die Titerhöhe der ANA hat keinen Einfluß auf den Schweregrad an den untersuchten Organsystemen.

f) Der Waaler-Rose-Test ist, unabhängig vom Grad der Beschwerden und der Klinik an Ösophagus, Lunge und Haut, positiv oder negativ. Der Grad der Mitbeteiligung des Bewegungsapparates ist ebenfalls unabhängig vom positiven oder negativen Ergebnis des Waaler-Rose-Tests.

g) Der Grad der Ösophagusbeteiligung und der Lungenbeteiligung ist unabhängig von der Höhe der BKS.

6.6. Ausgewählte Einzelfälle/Kasuistiken

Da die PSS jedoch immer wieder große individuelle Schwankungen zeigt und im Verlauf bei verschiedenen Patienten sehe unterschiedlich sein kann, sollen im folgenden anhand von 3 individuellen Kasuistiken typische Verläufe herausgestellt werden.

Fall 1:

Patientin B. D., geb. 06.01.1944, Krankheitstyp IIa (siehe Abb. 7). Seit 1967 bemerkt die Patientin eine verstärkte Kälteempfindlichkeit der Hände. Im weiteren Verlauf zeigen sich zunehmende Verhärtungen der Haut und ein allmähliches Auftreten von leichten Schluckbeschwerden. 1974 wird zum ersten Mal die Diagnose progressive Sklerodermie gestellt. Seit Juni 1975 ist die Patientin in Behandlung der Universitäts-Hautklinik München. Zu diesem Zeitpunkt ist es der Patientin unmöglich ohne fremde Hilfe aufzustehen. Es findet sich eine hochgradige Sklerosierung der Haut an Armen und Beinen. Die Finger sind in der Beweglichkeit stark eingeschränkt. Das Gesicht zeigt die sklerodermietypischen Zeichen mit Mikrostomie, Rarefi-

zierung der Nasenkontur und das Zungebändchen ist mittelgradig sklerosiert. Dazu kommen Raynaud-artige Beschwerden an den Akren und leichte Schluckbeschwerden. Eine Calcionose oder Fingerkuppennekrosen sind nicht festzustellen. Von seiten der Lunge zeigt die Patientin zu diesem Zeitpunkt und auch im weiteren Verlauf keine Beschwerden.
Die Entzündungsparameter zeigen ein hochentzündliches Bild. Die BKS ist mit 107 mm/2 Std. ebenso wie die Gamma-Globuline mit 3,02 g/dl extrem erhöht. Der Waaler-Rose-Test ist positiv und antinukleäre Antikörper sind nachweisbar. Die Leucozyten bewegen sich im Normbereich.

Die Therapie erfolgt mit Penicillininfusionen, Colfarit, Ichtalgam-Salbe, Isomucase Creme und einer zusätzlichen niedrigen internen Corticoid-Behandlung.

Während 9 Monaten zeigt das Krankheitsbild weiterhin hohe Aktivität. Die Symptome bleiben unverändert bzw. zeigen eine weitere Verschlechterung. Eine Calcinose tritt hinzu. Im März 1976 wird eine Kombinationstherapie nach Koczorek mit Spironolacton, Aldosteron, Trommcardin und zusätzlich Urbason eingeleitet. Die Behandlung erfolgt zunächst stationär und wird später ambulant fortgesetzt, wobei ab Mai die Corticoidtherapie abgesetzt wird. Das Krankheitsbild zeigt anfänglich eine sehr gute Besserung mit Rückgang der Sklerose und Besserung der Beweglichkeit. Die Gamma-Globuline und die BKS zeigen eine sinkende Tendenz. Im weiteren verschlechtert sich die Beweglichkeit wieder etwas. Im September 1976 zeigt sich aber ein Bild, das im Vergleich zum März gebessert ist. Der Hautbefall und der Grad der Beeinträchtigung des Bewegungsapparats liegen jetzt im mittleren Befallsbereich. Die Patientin gibt keine Schluckbeschwerden an. Die BKS und die Gamma-Globuline sind noch hoch, aber im Vergleich gesunken. Die ANA zeigen zum Teil eine gleichlaufende, zum Teil eine gegenläufige Entwicklung, was besagt, daß die klinische Entwicklung einerseits parallel zur Veränderung der ANA-Titer, andererseits entgegen der Veränderung der ANA-Titer verläuft.

Bis Januar 1977 verschlechtert sich die Hautsymptomatik wieder etwas, die ANA sinken jedoch vom höchsten Niveau von 20 480 um 2 Titerstufen auf 5 120. Zur bisherigen Kombinationstherapie werden wiederum Corticoide zugesetzt. Im Verlauf dieses Jahres kommt es zu einem auffälligen Rückgang der BKS und der Gamma-Globuline. Im Februar 1978 liegen die BKS bei 51 mm/2 Std. und die Gamma-Globuline bei 1,40 g/dl. Die ANA weisen einen Rückgang um wiederum 2 Titerstufen auf 1 280 auf. Gleichzeitig bessert sich die Symptomatik von Haut und Bewegungsapparat. Von seiten der Lunge hat die Patientin nach wie vor keine Beschwerden. Ein Röntgenbreischluck des Ösophagus zeigt zwar eine leichte Wandstarre desselben, die Patientin gibt aber keine subjektiven Beschwerden an.

Bis September 1980 bessert sich das klinische Bild weiter, die Sklerose der Haut ist nur noch leichten Grades. Die Beweglichkeit ist noch beeinträchtigt, aber die Patientin ist wieder in der Lage ohne Hilfe die alltäglichen Aufgaben zu erfüllen. Die ANA zeigen nochmals einen Anstieg um eine Titerstufe, die BKS ist aber auf 35 mm/2 Std. gesunken. Der Waaler-Rose-Test ist negativ, die Gamma-Globuline liegen mit 1,34 g/dl im oberen Normbereich und die Leucozyten weisen einen normalen Wert auf.

Insgesamt kann man sagen, daß sich die entzündliche in eine nichtentzündliche Form gewandelt hat und Krankheitsaktivität im Jahre 1977 zum Erliegen gekommen ist. Diese Tatsache wird durch das eindrucksvolle Sinken der extrem hohen Werte von BKS und Gammaglobulinen dokumentiert. Gleichzeitig mit diesen, weist auch die Entwicklung der ANA auf ein Sistieren der Krankheit hin. Die Parameter sind für diesen Fall zumindest retrospektiv ein guter Indikator für den Krankheitsverlauf.

Fall 2:

Patient S. P., geb. 30.11.1934, Krankheitstyp IIIa (siehe Abb. 8). Seit August 1979 finden sich bei dem Patienten diffuse Hautsklerosierungen am Stamm. Im weiteren Verlauf kommt eine sekundäre Raynaudsymptomatik an den Akren hinzu. Die Krankheit wird 1980 als diffuse progressive Sklerodermie Typ IIIa in der Universitäts-Hautklinik München diagnostiziert und behandelt.

Im Juli 1980 bietet sich folgendes klinisches Bild.

Die Haut am Stamm, sowie an den Armen und Beinen ist mittelgradig induriert und sklerosiert. Die Nase imponiert etwas zugespitzt, der Mund weist eine Mikrostomie auf und das Zungenbändchen ist sklerosiert. Die Hände und Finger sind ödematös geschwollen, die Fingergelenksbeweglichkeit ist mittelgradig eingeschränkt. Es finden sich Fingerkuppennekrosen. Ebenso beeinträchtigt ist die Beweglichkeit der großen Gelenke. Der Patient leidet an einer mittleren Raynaudsymptomatik und er gibt leichte Atembeschwerden an.

Im Röntgenbild zeigt sich eine mittelgradige interstitielle Lungenfibrose. Die Lungenfunktion weist eine leichte Diffusionsstörung auf. Weiter klagt der Patient über Schluckbeschwerden bei der Nahrungsaufnahme. Der Ösophagus weist sowohl bei einer Röntgenuntersuchung, als auch bei einer Ösophagusfunktionsszintigraphie einen mittleren Befallsgrad auf.

Eine augenärztliche Untersuchung weist eine Fundusveränderung bei Sklerodermie nach.

Die Entzündungsparameter zeigen sehr hohe Werte. Die BKS liegt bei 123 mm/2 Std., die ANA Titerhöhe ist 5 120, die Gammaglobuline sind mit 2,2 g/dl stark erhöht, der Waaler-Rose-Test ist positiv. Die Leucozyten dagegen sind mit 7 400 im Normbereich.

Als Initialtherapie wird stationär eine Infusionsbehandlung mit D-Penicillamin und zusätzlicher Corticoidgabe eingeleitet. Die Corticoidtherapie wird ambulant bis Januar 1981 fortgesetzt. Von diesem Zeitpunkt an erfolgt die Umstellung der Therapie auf die Kombinationsbehandlung nach Koczorek. Im Mai 1981 ist das klinische Bild, sowohl vom Befund an der Haut und am Bewegungsapparat, als auch vom internen Befall her gesehen, nahezu unverändert. Die Leucozyten sind angestiegen auf 10 300. Die BKS ist nahezu unverändert hoch, die ANA sind um 2 Titerstufen gesunken.

Trotz Therapie schreitet die Krankheit weiter fort und zeigt hohe Aktivität. Die Leucozyten steigen weiter und weisen im August 1981 einen Wert von 12 200 auf. Im selben Zeitraum fällt die BKS auf 98 mm in der 2. Std. Die ANA steigen auf die Titerhöhe von 10 240. Kurzfristig werden wieder Corticoide verordnet.

Die Symptomatik der Haut und des Bewegungsapparates bleibt auch nach Absetzen der Corticoide bis Dezember 1981 unverändert. Eine Lungenfunktionsuntersuchung zeigt aber eine Verschlechterung im Vergleich zum Mai.

Die Behandlung im Rahmen einer Doppelblindstudie ab Dezember 1981 mit Spironolacton bzw. einem Placebo wird aufgrund der weiteren Verschlechterung des klinischen Bildes nach 2 Monaten abgesetzt. Die Lungenfunktion, die Schluckbeschwerden und die übrige Symptomatik verschlechtern sich weiter. Trotzdem zeigen die BKS und die Gamma-Globuline rückläufige Tendenz. Im Februar wird die Behandlung mit Urbason und der Kombinationstherapie nach Koczorek fortgesetzt. Trotzdem bleibt die Erkrankung sehr aktiv.

Dieser Fall zeigt einen rasch fortschreitenden Verlauf der Sklerodermie, der trotz sehr intensiver Therapie nicht zum Stillstand gebracht werden kann. Die Entzündungsparameter sind hoch. Ihre Schwankungen lassen aber keine Rückschlüsse auf die Erkrankung zu. Das kontinuierliche Sinken der BKS scheint hier keinen Hinweis auf eine Besserung zu geben.

Fall 3:

Patientin D.M., geb. 28.09.1935, Krankheitstyp IIb (siehe Abb. 9). Seit 1961 leidet die Patientin an einer Raynaudsymptomatik der Akren. 1966 wird die Diagnose einer Akrosklerodermie gestellt. Im Dezember 1974 ist die Patientin stationär in der Universitäts-Hautklinik München und es bietet sich folgendes klinische Bild.

An Armen und Beinen findet sich eine ausgeprägte Sklerose und Verhärtung der Haut. Die Hände sind hochgradig im Sinne einer Sklerodaktylie verändert. Der Mund zeigt nur eine leichte Mikrostomie, das Zungenbändchen ist dagegen stark verkürzt und verdickt. Der

Stamm ist nicht befallen. Von seiten des Bewegungsapparates liegen nur leichte Beschwerden vor. Dagegen gibt die Patientin eine ausgeprägte Raynaudsymptomatik mit extremer Kälteempfindlichkeit der Hände und Füße an. Die Lunge scheint nur gering befallen zu sein. Eine Lungenfunktionsprüfung zeigt nur eine geringe Ventilations- und Diffusionsstörung. Der Ösophagus ist stärker befallen. Die Patientin klagt über mittelgradige Schluckbeschwerden.

Die Entzündungsparameter deuten auf ein nicht entzündliches Bild. Die BKS ist mit 23 mm/2 Std. grenzwertig erhöht. Die Gamma-Globuline liegen bei 1,5 g/dl und die Leucozyten bei 3 900. Der Waaler-Rose-Test ist positiv. Für die ANA liegt kein Ergebnis vor.

Als Therapie wird die Kombinationsbehandlung nach Koczorek angewandt.

Bis 1980 ist die Patientin dann nur in lockerer klinischer Betreuung, so daß keine genauen Angaben erhoben werden konnten. Im Oktober 1980 ist die Patientin erneut in stationärer Behandlung. Die Befunde an der Haut sind seit 1974 weitgehend unverändert. Die Patientin klagt aber jetzt über zunehmende rheumatische Beschwerden, mit Beeinträchtigung der Beweglichkeit von großen und kleinen Gelenken.

Der Befund an der Lunge ist im wesentlichen im Vergleich zur Voruntersuchung 1974 unverändert. Die Symptomatik am Ösophagus hat sich dagegen verschlechtert. In der Ösophagusfunktionsszintigraphie wird eine massiv gestörte Ösophagusmotilität und ein hochgradiger gastroösophagealer Reflux nachgewiesen.

Die BKS ist mit 15 mm/2 Std. ebenso im Normbereich wie die Leucozyten mit 6 200 und die Gamma-Globuline mit 0,78 g/dl. Der Waaler-Rose-Test ist jetzt negativ. Allerdings gelingt der Nachweis von ANA in einer noch niedrigen Titerhöhe von 320.

Die Therapie erfolgt mit Penicillin- und Rheomacrodex-Infusionen. Die ambulante Behandlung wird mit Trental 400 fortgesetzt.

Im März 1981 ist das klinische Bild weitgehend unverändert. Bei den Entzündungsparametern findet sich nur ein leichter Anstieg der Leucozyten auf 9 800, sowie der BKS auf 21 mm/2 Std.

Die Therapie wird in gleicher Weise bis November 1981 fortgesetzt, wobei sich die klinischen Symptome in ähnlich geringer Weise ändern, wie die Entzündungsparameter, für die nur ein Abfall der Leucozyten auf 8 400 und ein Anstieg der ANA auf Titer 640 festzustellen ist.

Im Juli 1982 kommt es zu einer Besserung der Hautsymptomatik, sowie zu einem Rückgang aller Entzündungsparameter. Bis März 1983 tritt dann allerdings eine Verschlechterung des Zustandes der Patientin ein. Sowohl die Haut als auch der Bewegungsapparat zeigen einen Anstieg des Befallgrades.

Auch dieser Fall zeigt eine für die Sklerodermie typische, mögliche Konstellation. Die Symptomatik an Haut- und Bewegungsapparat zeigt ein mittel bzw. hochgradiges Befallsbild, der interne Befall an Lunge und Ösophagus nimmt im Verlauf stark zu und trotzdem finden sich die meisten Entzündungsparameter weitgehend im Normbereich. Der Waaler-Rose-Test ist anfangs positiv, im weiteren Verlauf aber negativ. Lediglich die ANA zeigen eine gewisse Korrelation zum klinischen Verlauf. Eine prognostische Hilfe können sie und auch die anderen Parameter in diesem Fall nicht geben.

6.7. Korrelation von klinischem Verlauf und Entzündungsparameter

Für jeden Patienten wurde die Klinik an den betrachteten Organsystemen im Krankheitsverlauf in Kurvenform aufgezeichnet. Die einzelnen Entzündungsparameter wurden entsprechend dazu ebenfalls in Kurvenform in dasselbe Koordinatensystem eingebracht. Beispiele dafür zeigen die Abb. 7 bis 9 im Anhang.

Die sich ergebenden Kurven für die Organsysteme wurden mit denen für die Entzündungsparameter verglichen und auf gleich- oder gegenläufige Bewegungen hin analysiert. Dabei wurde bei den Organsystemen eine Schwankung von mindestens einem Punkt auf der angegebenen Skala von 1 bis 6 nach oben oder unten im Verhältnis zur vorhergehenden Beurteilung gefordert, um von einer Änderung des klinischen Befundes zu sprechen.

Als Veränderung der Entzündungsparameter gelten als Mindestdifferenz für die BKS 5 mm in der 2 Std., für die Leucozyten 500 mm^3, für die ANA eine Titerstufe, für die Gamma-Globuline 0,1 g/dl. Eine gleichlaufende Bewegung der klinischen Entwicklung und der Veränderung der Entzündungsparameter wurde als relevant für die Untersuchung angesehen, wenn sich eine solche Gleichbewegung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Untersuchungszeitpunkte erstreckte.
Von einer Veränderung von Klinik und Entzündungsparameter in die gleiche Richtung sprechen wir, wenn sich die Klinik bessert und die Entzündungsparameter sinken bzw. wenn sich die Klinik verschlechtert und die Entzündungsparameter ansteigen. Ebenso sprechen wir von einem Gleichverlauf, wenn bei konstantem klinischen Befund an den untersuchten Organsystemen die Entzündungsparameter unverändert bleiben.

Von den bislang untersuchten Organsystemen wurden für diese Analyse nur die klinischen Veränderungen an der Haut und am Bewegungsapparat herangezogen. Auf eine Gliederung in die Typen der Sklerodermie wurde verzichtet. Es ergaben sich, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von n = 71 Patienten, folgende Ergebnisse für die einzelnen Entzündungsparameter:

a) Beim Vergleich der BKS-Verlaufsentwicklung mit der Änderung der Symptomatik des Hautorgans findet sich bei 37 Patienten, daß die BKS-Höhe bei einer Verschlechterung der Klinik ansteigt bzw. bei einer Verbesserung abfällt. Bei 19 Patienten findet sich ein entgegengesetzter Verlauf.
Vergleicht man die BKS-Entwicklung mit dem Verlauf der Klinik des Bewegungsapparates, dann kann man bei 28 Patienten in gleicher Richtung verlaufende Entwicklungen registrieren. 24 Patienten zeigen jedoch eine entgegengesetzte Entwicklung von BKS und Bewegungsapparat.

b) Stellt man die Veränderung der Leucozytenwerte der sich ändernden Symptomatik der Haut gegenüber, dann kann man für 36 Patienten festhalten, daß sich diese in gleicher Richtung verändern. Bei 26 Patienten ist dies in Bezug auf den Bewegungsapparat festzustellen. Entgegengesetzte Verläufe zeigen sich bei der Haut bei 17 Patienten und bei dem Bewegungsapparat bei 14 Patienten.

c) Der Vergleich der Änderung der Titerhöhen der ANA mit der Änderung des Hautbefalls zeigt, daß für 32 Patienten eine Besserung der Haut mit einem Absinken des ANA-Titer verbunden ist. Dagegen finden sich bei 16 Patienten entgegengesetzte Verläufe.
Im Fall des Bewegungsapparates zeigen 27 Patienten die Übereinstimmung einer Verbesserung der Klinik und einem Absinken des Titers, sowie eine Verschlechterung der Klinik und ein Anstieg des ANA-Titers.

d) Die Untersuchung der Gamma-Globuline in Beziehung zur Hautsymptomatik zeigt bei 9 Patienten, daß diese ansteigen bzw. absinken, wenn sich die Haut verschlechtert bzw. verbessert. 11 Patienten weisen entgegengesetzte Verläufe auf.
In Bezug auf den Bewegungsapparat weisen 5 Patienten eine gleichlaufende Änderung der Klinik und der Gamma-Globuline auf. Für 11 Patienten registriert man eine entgegengesetztes Entwicklung des Organbefalls und des Parameters.
Nicht alle Patienten der Studie konnten in dieser Weise ausgewertet werden, da zum einen die Zeiträume zu kurz waren oder es fanden sich für die jeweiligen Verlaufskurven keine erkennbaren Zusammenhänge.

Für alle Parameter gilt sowohl in Bezug auf die Haut als auf den Bewegungsapparat, daß diese die klinische Entwicklung bei allen Patienten nicht in der gesamten Zeit des überschaubaren Verlaufes begleiten. Bei allen Patienten gibt es Zeitpunkte, zu denen die klinische Entwicklung und die Veränderungen der Entzündungsparameter divergieren bzw. konvergieren können.

6.8. Korrelation der im Verlauf aufgetretenen Änderungen der Entzündungsparameter untereinander

Betrachtet man die Entzündungsparameter und das Verhältnis der Schwankungsbewegungen untereinander, so zeigen sich auch hier Bewegungen einzelner Parameter mit- und gegeneinander. Wenn für die Analyse mindestens zwei aufeinanderfolgende Untersuchungszeitpunkte gefordert werden (wie im vorausgegangenen Abschnitt), so ergeben sich folgende Verhältnisse:

Eine gleichlaufende Änderung der BKS mit den Leucozyten findet sich bei 44 Patienten, mit den ANA bei 28 Patienten, mit den Gamma-Globulinen bei 15 Patienten. Eine gegenläufige Entwicklung der BKS im Verhältnis zu den Leucozyten zeigen 20 Patienten. Entgegengesetzt zu den ANA finden sich Verläufe bei 18 Patienten und zu den Gamma-Globulinen bei 10 Patienten. Die ANA entwickeln sich bei 26 Patienten in gleicher Richtung wie die Leucozyten und bei 8 Patienten in gleicher Richtung wie die Gamma-Globuline. Im Verhältnis zu den Leucozyten verlaufen diese bei 21 Patienten und im Verhältnis zu den Gamma-Globulinen bei 12 Patienten in entgegengesetzter Richtung.
Die Leucozyten weisen bei 12 Patienten einen mit den Gamma-Globulinen gleichgerichteten und bei 9 Patienten einen den Gamma-Globulinen entgegengesetzten Verlauf auf.

Auch für die Beziehungen der Entzündungsparameter untereinander gilt, daß sich bei keinem Patienten zwei oder mehr Parameter finden lassen, die über den gesamten überschaubaren Verlauf dieselbe Tendenz zeigen.

6.9. Verschiedene Therapieformen und ihre Wirkung auf das Hautorgan bei Sklerodermie und auf die Entwicklung der BKS

Da sowohl für die BKS, als auch für die Haut die meisten Daten über Höhe und Schweregrad zu erheben waren, soll anhand dieser beiden Parameter die Wirksamkeit der bei den Patienten angewendeten Therapieformen untersucht werden. Dabei werden die im Verlauf aufgetretenen, gleichzeitigen Änderungen der Hautsymptomatik und der BKS, den in diesem Zeitraum angewendeten Therapieformen zugeordnet.

In Tab. 25 sind die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und die zuordenbaren Konstellationen von BKS- und Hautveränderungen, sowie deren Häufigkeiten dargestellt. Jede mögliche Konstellation wurde für jeden Patienten nur einmal registriert. Die jeweilige Dosierung der eingesetzten Präparate wird nicht berücksichtigt.
Die überwiegend angewandten Therapien bei dem untersuchten Patientengut waren:

Tabelle 25: Häufigkeit der Wirkungen verschiedener Therapieformen in Bezug auf die Höhe der BKS und die Hautsymptomatik

Th / W	L	A/C	S,T,Al	S,Pl	P	D-P	R	Ges_W
Haut gleich BKS gleich	0	0	1	1	0	0	1	3
Haut gleich BKS steigt	2	2	5	2	2	1	4	18
Haut gleich BKS sinkt	1	0	0	1	1	0	1	4
Haut besser BKS sinkt	3	3	17	2	2	0	2	29
Haut besser BKS steigt	2	1	2	1	0	1	0	7
Haut besser BKS gleich	0	0	3	1	0	0	0	4
Haut schlechter BKS steigt	3	1	15	0	0	1	3	23
Haut schlechter BKS sinkt	1	6	12	4	0	0	2	25
Haut schlechter BKS gleich	1	0	4	0	0	0	0	5
Ges_{Th}	13	13	59	12	5	3	13	118

Erläuterungen:

Spalte W	zeigt die möglichen Wirkungen auf die Haut und die Höhe der BKS
Spalte GesW	zeigt die Gesamtzahl identischer Wirkungen
Zeile Th	gibt die verschiedenen Therapieformen an
Zeile GesTh	zeigt die Zahl der mit einer Therapieform behandelten Fälle
L	Lokaltherapie
A/C	Azathioprin und/oder Corticoide
S, T, Al	Spironolacton, Trommcardin^{R}, Aldosteron
S, Pl	Spironolacton oder Placebo
P	Penicillin-Infusionen
D-P	D-Penicillamin
R	Durchblutungsfördernde Medikamente

a) Eine alleinige Lokaltherapie mit verschiedenen Externa wie Lasonil -Salbe, Isomucase -Salbe, Pela-Moor -Laugen Bäder. Eine alleinige Lokaltherapie wurde bei manchen Patienten deshalb gewählt, weil die Patienten eine interne Therapie zeitweise ablehnten bzw. aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertrugen.

b) Azathioprin und/oder Corticoide in unterschiedlicher Dosierung.

c) Spironolacton, Aldosteron, Trommcardin als Kombinationstherapie nach Koczorek.

d) Spironolacton oder Placebo im Rahmen einer klinischen Studie als Menosubstanz.

e) Penicillin als Infusionstherapie.

f) D-Penicillamin als Infusionstherapie.

g) Durchblutungsfördernde Medikamente wie Dusodril oder Dexium 500 .

Aus Tab. 25 kann man für die einzelnen Therapieformen folgendes entnehmen:

Unter alleiniger Lokaltherapie findet sich dreimal eine gleichzeitige Verbesserung der Haut und ein Absinken der BKS, zweimal bessert sich die Haut und gleichzeitig steigt die BKS, dreimal verschlechtert sich die Haut und die BKS steigt an, einmal findet sich eine Verschlechterung der Haut und ein Sinken der BKS.
Insgesamt sind von 13 Beobachtungen, die unter Lokaltherapie gemacht werden konnten 5 Verbesserungen und 5 Verschlechterungen der Haut zu registrieren.

Von ebenfalls 13 Beobachtungen unter Therapie mit Azathioprin und/oder Corticoiden verzeichnen 4 eine Verbesserung der Haut, wobei 3 mal ein gleichzeitiges Sinken der BKS vorliegt und 7 eine Verschlechterung der Haut, wovon bei 6 die BKS ebenfalls gleichzeitig sinkt.

Unter der Kombinationsbehandlung nach Koczorek finden sich 22-mal Verbesserungen und 31-mal Verschlechterungen der Symptome der Haut, die 17-mal von einem Sinken der BKS bzw. 15-mal von einem Steigen der BKS begleitet werden.
Unter den übrigen Therapien finden sich ebenfalls sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Haut. Nur unter Penicillinbehandlung zeigte sich keine unmittelbare Verschlechterung.
Auch für die untersuchte interne Symptomatik und für den Bewegungsapparat zeigen sich unter den angewendeten Therapien in ähnlichen Verhältnissen positive und negative Krankheitsentwicklungen.

7. Diskussion

7.1. Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen Typen der systemischen Sklerodermie

Im untersuchten Patientenkollektiv ist der Typ II mit über 70 % am häufigsten vertreten. Nimmt man zu diesem Typ die Patienten des Typs III hinzu, so ergibt sich ein Verhältnis von 3:1 dieser beiden Typen zu den übrigen Typen. Rodnan (1979) fand bei 273 Fällen das Verhältnis von Patienten mit diffuser Sklerodermie zu Patienten mit CREST-Syndrom gleich verteilt (85). Eine solche Diskrepanz ist möglicherweise durch die nicht einheitliche Klassifizierung der systemischen Sklerodermie erklärbar, so kann der Typ II einerseits zur diffusen Sklerodermie, andererseits zur Akrosklerodermie gerechnet werden. Die Ursache, für die wenigen Fälle des Typs III im untersuchten Patientengut kann darin gesehen werden, daß die im Vordergrund stehende internistische Seite der Erkrankung die Patienten selten in dermatologische Behandlung führt.
Das Fehlen des Typ Ia scheint anzudeuten, daß sobald hohe Entzündungsparameter vorliegen, die Krankheit nicht mehr die für diesen Typ geforderten Kriterien der Definition erfüllt und ein Übergang in Typ IIa erfolgt.

7.2. Geschlechtsverteilung

In der Literatur findet sich ein breites Spektrum von Zahlen über das Auftreten der systemischen Sklerodermie bei Frauen und Männern (3, 36, 64, 80, 82, 85, 104, siehe auch allgemeinen Teil).
Das in dieser Arbeit aufgetretene Verhältnis von 4:1 Frauen zu Männern läßt sich mit den in der Literatur festgehaltenen Daten vereinbaren. Die Fälle mit circumscripter Sklerodermie verändern dieses Verhältnis nicht. Wenn man aber das Geschlechterverhältnis für die einzelnen Typen bestimmt und zusätzlich die Unterteilung in entzündliche und nicht entzündliche Formen trifft, so ergeben sich Zahlen, die deutlich aus diesem Spektrum herausragen. Für die Typen Ib und IIb findet sich dann ein Verhältnis von mehr als 9:1 Frauen zu Männern. Der Typ IIa entspricht dagegen wieder dem Verhältnis des gesamten Kollektives. Für den Typ III kann wegen der kleinen Fallzahl nur vermutet werden, daß, wie Jablonska (44) feststellt, eher eine Gleichverteilung der Geschlechter vorliegt, wenn auch einem weiblichen drei männliche Patienten gegenüberstehen.
Für die Gruppe der Fälle mit disseminierter circumscripter Sklerodermie ergibt sich bei Verzicht auf die Gliederung, in entzündlich, nicht entzündlich, ein Verhältnis 1:1. Aber auch hier ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten keine verbindliche Aussage über die wahrscheinliche Geschlechterrelation für die Erkrankung möglich.

7.3. Der Grad der klinischen Veränderungen an Haut, Bewegungsapparat, Ösophagus und Lunge

Die klinischen Veränderungen der Sklerodermie werden einerseits an der Haut und am Bewegungsapparat, andererseits an der internen Beteiligung am Beispiel der Lunge und des Ösophagus untersucht. Die Beschränkung auf diese beiden inneren Organe erfolgte, weil die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden (z.B. Kreatinin im Serum, EKG), die auch für die Patienten zumutbar und für die Diagnostik sinnvoll sind, vor allem in Bezug auf Herz- und Nierenbeteiligung nicht sehr empfindliche sind (8, 48), bzw. keine für die Sklerodermie typischen Veränderungen zeigen. Dagegen können sowohl

für den Lungenbefall als auch für den Ösophagusbefall aussagekräftige Angaben über das Vorliegen der Erkrankung an diesen Organen und über deren Schweregrad gemacht werden.

Im untersuchten Patientengut dieser Arbeit hat sich gezeigt, daß die Häufigkeit der Schweregrade des Befalls für die jeweiligen Organe im Gesamtkollektiv und innerhalb der einzelnen Sklerodermietypen verschieden ist.

Im folgenden werden die untersuchten Organe im einzelnen besprochen.

Ösophagus. Betrachtet man alle Patienten, so finden sich 16,9 % ohne Ösophagusbefall bzw. 83,1 % mit Ösophagusbefall. 6 dieser Patienten entstammen der Gruppe Ib und 4 Patienten gehören der Gruppe CS b an. Nur 2 Patienten entstammen den übrigen Typen.

Damit liegt der Prozentsatz, mit der die Patienten einen Befall des Ösophagus aufweisen, ähnlich hoch wie in der Literatur, in der für bis zu 90 % der Patienten mit Sklerodermie eine Ösophagusmitbeteiligung angegeben wird (108).

Die Typen IIa, IIb und IIIa zeigen einen signifikant häufigeren Anteil an Patienten mit mittlerem oder schwerem Befall des Ösophagus als die anderen Typen. Ebenso gibt es in dieser Gruppe kaum Patienten ohne Ösophagusmitbeteiligung. Diese scheint bei diesen Typen für die Krankheit obligat zu sein. Für den Typ IIb ist aufgrund der geringen Fallzahl keine allgemein gültige Aussage machbar.

Die Patienten mit CS zeigen nur in zwei Fällen eine leichte Ösophagusmitbeteiligung. Eine ähnlich niedrige Rate findet sich bei Typ Ib, der einen Anteil von mehr als 50 % mit Patienten ohne Ösophagusbeschwerden zeigt, dagegen nur einen Patienten mit mittleren Befallsgrad und keinen Patienten mit schwerem Ösophagusbefall.

Lunge. Bezogen auf die Gesamtzahl finden sich mehr als 40 % ohne nachweisbare Lungenbeteiligung, bzw. ca. 60 % mit Lungenbeteiligung.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zwischen 30 % und 90 % für eine Lungenmitbeteiligung genannt (20, 40, 44, 104).

Im untersuchten Krankengut dieser Arbeit findet man, daß die Typengruppen IIa und IIb für dieses Organ ähnliche Prozentzahlen wie das Gesamtkollektiv zeigen. Nur der Typ IIb zeigt mit 54,5 % einen höheren Anteil an Patienten ohne Lungenbeteiligung. Auffällig ist, daß die Gruppe der circumscripten Sklerodermie 4 Patienten mit Lungenbeteiligung aufweist. Mittlerer und insbesondere schwerer Lungenbefall ist für das Gesamtkollektiv und die einzelnen Typen, bis auf Typ IIIa, deutlich weniger häufig zu sehen als leichter Befall. Nur 2 Patienten des Typs IIa und 2 Patienten des Typs IIIa zeigen schweren Lungenbefall.

Bewegungsapparat. Beschwerden am Bewegungsapparat gehören mit zu den Frühzeichen der systemischen Sklerodermie (5). Rodnan und Medsger (1968) konnten bei 41 % von 150 Patienten eine Arthritis oder Arthralgien nachweisen (89). In dem von uns untersuchten Patientengut finden sich bei 85 % aller Patienten Beschwerden am Bewegungsapparat. Nur 15 % sind im gesamten jeweiligen Verlauf beschwerdefrei. Dabei sind 3 Patienten aus der Gruppe der circumscripten Sklerodermie und 5 Patienten aus der Gruppe Typ Ib. Der weitaus größte Teil der Patienten zeigt Beschwerden mittleren Grades. Der Typ IIa ist derjenige, bei dem alle Patienten Bewegungsbeschwerden haben, wobei 62 % mittlere und 27,6 % schwere Symptome zeigen.

Hautorgan. Der Befall des Hautorgans ist das charakteristischste Krankheitssymptom bei systemischer Sklerodermie. Die amerikanische Rheumagesellschaft hat den Befall der Haut proximal der Finger als einziges Hauptkriterium zur Diagnose der Sklerodermie festgelegt (59). In nahezu allen Fällen sind auch cutane Manifestationen bei systemischer Sklerodermie nachweisbar (98). Einzige Ausnahme ist die progressive Sklerodermie "sine scleroderma" 87). In unserem Krankengut haben alle Patienten definitionsgemäß Hautveränderungen im Sinne der Sklerodermie. Einen mittleren Befallsgrad zeigen 43,7 % und einen schweren 45 % der Patienten als Maximalwert im jeweiligen Verlauf der Erkrankung. Die Typen IIa und IIIa haben die anteilmäßig stärkste Gruppe an Patienten mit schwerer Hautsymptomatik. Stellt man Typ IIa und Typ IIb gegenüber, so fällt auf, daß IIa 65,5 % und IIb nur 42,8 % Patienten mit schwerem Befallsgrad hat.

Vergleich der Organsysteme und ihrer Befallsgrade, sowie der untersuchten Typen der Sklerodermie.
Es lassen sich folgende Feststellungen für das untersuchte Patientenkollektiv treffen:

a) Die Lunge ist im Vergleich mit dem Ösophagus signifikant weniger häufig befallen als der Ösophagus.

b) Die Ösophagusbeteiligung mit schwerem Befallsgrad ist deutlich häufiger als die schwere Lungenbeteiligung.

c) Für die Typen IIa und IIb ergeben sich in Bezug auf den internen Befall an Ösophagus und Lunge keine signifikanten Unterschiede. Die entzündliche bzw. die nicht entzündliche Form dieses Typs scheint für die untersuchte interne Symptomatik keine Bedeutung zu haben.

d) Eine schwere Hautsymptomatik ist für die entzündlichen Typen signifikant häufiger festzustellen, als bei den nicht entzündlichen Formen.

e) Die Symptome aus dem Bereich des Bewegungsapparates sind im Gegensatz zu den Symptomen am Ösophagus und an der Lunge für den Typ II, aber auch für die Gesamtheit der Patienten gesehen, bei den entzündlichen Formen in mittleren und schweren Graden, signifikant häufiger.

f) Bei Typ Ib zeigt sowohl die Lunge als auch der Ösophagus keine oder nur geringe Zeichen der Sklerodermie.

g) Beim Vergleich der Schweregrade aller untersuchten Organsysteme der jeweiligen Typen der systemischen Sklerodermie ergibt sich, daß der Typ Ib eine leichte Form, die Typen II und III schwere Formen der Erkrankung sind.
Diese Feststellung deckt sich mit der von Rodnan, der für das CREST-Syndrom eine wesentlich günstigere Prognose und Verlaufsform feststellen konnte (91).

h) Eine Gegenüberstellung der Fälle von dissemierter circumscripter Sklerodermie mit interner Beteiligung und den Typen der systemischen Sklerodermie zeigt, daß bei diesen Patienten die interne Symptomatik an Ösophagus und Lunge in ähnlich milder Form verläuft wie bei Typ Ib.

7.4. Die Bedeutung der Entzündungsparameter

7.4.1. Bedeutung der einzelnen Parameter für die Diagnose entzündlicher Formen der PSS

Die Vorschläge, die von einer Arbeitsgruppe der ADF gemacht wurden, um die Typen der Sklerodermie in entzündliche und nicht entzündliche Formen zu trennen, sind zur Grundlage dieser Arbeit gemacht worden. Die Ergebnisse, die aus der Häufigkeitsverteilung der Parameterwerte ablesbar sind, erlauben es mittels einer Signifikantsanalyse die Empfindlichkeit eines einzelnen Parameters zum Erfassen der entzündlichen Formen zu überprüfen. Es zeigt sich, daß ein BKS-Wert $>$ 40 mm/2 Std. signifikant häufiger bei entzündlichen Formen vorkommt. Dagegen kann eine solche Signifkanz für Leucozytenwerte $>$ 12 600 nicht gefunden werden. Die Leucozyten sind auch deshalb als Parameter zum Nachweis einer entzündlichen Form schlechter geeignet, weil bei einer Corticoidenbehandlung die Leucozyten ansteigen können (21) und es somit zu Fehleinschätzung kommen kann. Die ANA, die bei über 60 % des gesamten Patientenkollektives positiv sind, zeigen für niedrige Titer von 80 - 620 keinen signifikanten Unterschied zwischen entzündlich und nicht entzündlichen Formen. Für hohe Titer $>$ 1 280 werden die entzündlichen Formen gut erfaßt. Die Gamma-Globuline in der vorgeschlagenen Höhe und der positive Waaler-Rose-Test sind beide bei entzündlichen Formen signifikant häufiger als bei nicht entzündlichen.

Als Schlußfolgerung aus dem Gesagten wäre zu erwägen, die Leucozyten als Kriterium für die Differenzierung der entzündlichen Formen zu streichen und für die ANA eine Titerhöhe von $\geqslant$ 1 280 zu fordern, die anderen Parameter können weiter in der bisherigen Form gewertet werden.

7.4.2. Die Bedeutung der Entzündungsparameter für die Verlaufsbeurteilung der systemischen Sklerodermie

Wie in (6.2.) dargestellt, fand sich bei vielen Patienten eine synchrone Änderung der Klinik der Haut und des Bewegungsapparates und der Entzündungsparameter. Es gab jedoch für jeden Entzündungsparameter immer eine Gruppe von Patienten, bei denen eine genau entgegengerichtete Bewegung von Klinik und Entzündungsparameter festgestellt werden konnte. Die Beziehungen zwischen der Änderung der Hautsymptome und der Entzündungsparameter zeigen für die BKS, die Leucozyten und die ANA nahezu gleichgroße Patientenzahlen (annähernd 50 % des gesamten Patientengutes). Die Zahl der Fälle mit entgegengerichteten Verläufen ist jeweils um die Hälfte kleiner.
Die Verlaufsbeobachtung der Gamma-Globuline zeigte ein Überwiegen der konträren Entwicklungen von Symptomen und Parameterwerten.
Die BKS, für die, als einzigen Parameter, eine signifikante Korrelation zur Symptomatik der Haut und des Bewegungsapparates vorliegt, ist auch bei der Verlaufsanalyse der beste Indikator. Zum einen findet sich mit 37 Patienten die höchste Fallzahl mit Übereinstimmung der Änderung von Hautsymptomatik und BKS-Entwicklung, zum anderen ist die BKS der Parameter, der mit den übrigen Parametern die häufigsten Übereinstimmungen der Werteentwicklung zeigt. Die BKS-Werte sind zudem in den meisten Fällen deutlich im pathologischen Bereich.
Die Leucozytenwerte dagegen verändern sich zwar sehr häufig in derselben Richtung wie die BKS und die Hautsymptomatik, aber diese Werte liegen meist im Normbereich.
Die ANA begleiten die klinische Entwicklung der Symptome an der Haut für einen Teil der Patienten relativ gut. Ebenso fand sich bei 28 Patienten eine Übereinstimmung der Entwicklung der ANA mit der Veränderung der BKS-Werte. Sie können somit in Einzelfällen für die Beurteilung der klinischen Entwicklung herangezogen werden, insbesondere in Zusammenhang mit der BKS.
Für die Gamma-Globuline sind aufgrund der vorliegenden Fälle keine Aussagen über deren Fähigkeit, die klinische Entwicklung an der Haut zu begleiten, möglich.
Die Relationen der Entzündungsparameter zu den Änderungen der Symptome des Bewegungsapparates zeigen ähnliche Verhältnisse wie diejenigen für die Haut. Jedoch sind die Zahlen für gleich- und gegen-

gerichtete Verläufe etwas geringer. Die BKS macht eine Ausnahme, da in diesem Fall mehr gegengerichtete Bewegungen zu beobachten waren.

Will man anhand der Veränderungen der Entzündungsparameter die Entwicklung der sklerodermietypischen Erscheinungen an Haut und Bewegungsapparat nachvollziehen, so stehen dem mehrere Punkte entgegen. Es sind durchschnittlich nur 50 % der Fälle, die in Bezug auf die Haut und rund 40 % der Fälle, die in Bezug auf den Bewegungsapparat synchronen Verlauf zeigen. Für die BKS finden sich mehr, für die Gamma-Globuline wesentlich weniger solcher Beziehungen. Außerdem zeigen zahlreiche Fälle eine Besserung der Klinik, die durch eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der Parameterwerte begleitet werden. Bei keinem Patienten konnte ein Parameter gefunden werden, der über den gesamten beobachteten Verlauf die klinische Entwicklung synchron gezeigt hätte. Es fanden sich bei allen Patienten mindestens ein oder mehrere Zeitpunkte, zu denen sich der Verlauf der Entzündungsparameter vom klinischen Verlauf an- bzw. abkoppelte.

Für einen Teil der Patienten kann man bei genügend langer Verlaufsbeobachtung feststellen, daß sich ein Trend der Entwicklung von einzelnen oder mehreren Parametern und dem klinischen Bild abzeichnet. Sichere Aussagen über die weitere Entwicklung der Sklerodermie erscheinen aufgrund der Höhe oder der Änderung der Entzündungsparameter nicht machbar.

7.4.3. Zusammenfassende Beurteilung der Entzündungsparameter

Im folgenden werden für die einzelnen Parameter, die in den vorhergehenden Abschnitten erhobenen Ergebnisse und Feststellungen zusammengefaßt und Ergebnissen der Literatur gegenübergestellt.

7.4.3.1. Die Bedeutung der Leucozyten

Die Leucozyten sind nicht zur Differenzierung der entzündlichen Formen der Sklerodermietypen geeignet. Auch eine signifikante Korrelation zwischen hohen Leucozytenwerten und einer schweren Verlaufsform an den untersuchten Organsystemen konnte nicht nachgewiesen werden.

Eine diagnostische und prognistische Bedeutung besteht somit für die PSS nicht.

7.4.3.2. Die Bedeutung des Waaler-Rose-Tests

Rheumafaktoren werden bei 1/4 bis 1/3 aller Patienten mit PSS beschrieben (64, 85). Diese Zahlen decken sich in etwa für die Waaler-Rose-positiven Fälle in dieser Arbeit. Eine Korrelation mit dem Ausprägungsgrad der Sklerodermie konnte nicht festgestellt werden, ebensowenig eine prognostische Relevanz. So konnten auch Medsger et Masi (64) zeigen, daß es keine Beziehung zwischen dem Nachweis von Rheumafaktoren und der Überlebensrate gibt.

7.4.3.3. Die Bedeutung der ANA

In der untersuchten Patientengruppe haben etwas mehr als 60 % der Patienten positive ANA in relevanter Titerhöhe > 1:40. In der Literatur werden Zahlen zwischen 40 - 90 % genannt (42, 68, 93). Rodnan vermutet die Ursache für diese Schwankungsbreite in der Substratspezifität dieser Antikörper. Verschiedene Labors, die mit verschiedenen Substraten arbeiten gelangen so zu unterschiedlichen Ergebnissen (81).

Jablonska (44) weist daraufhin, daß bei Mehrfachuntersuchungen die Zahl der ANA-poistiven Patienten zunimmt. Dies kann man auch für die vorliegende Patientengruppe bestätigen, für die die Häufigkeit der ANA-positiven Fälle auf über 76 % der Gesamtpatientenzahl steigt, wenn man Mehrfachuntersuchungen berücksichtigt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen ANA-Titerhöhe und Schweregrad der Sklerodermie an den untersuchten Organsystemen konnte nicht festgestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Jablonska (44) und denen von Rothfield und Rodnan (93).

7.4.3.4. Die Bedeutung der Gamma-Globuline

Bei mehr als 1/3 der untersuchten Patienten fand sich eine Hypergamma-Globulinämie > 1,6 g/dl, wobei vereinzelt Werte bis zu 3,2 g/dl registriert werden konnten. Dieses Ergebnis liegt etwas unter dem von Rodnan, der für rund die Hälfte der Patienten mit systemischer Sklerodermie eine Erhöhung der Gamma-Globuline angibt (93).

Stava (101) fand in einer von ihm untersuchten Patientengruppe bei allen Patienten mit Akrosklerodermie eine Gamma-Globulinerhöhung und zudem eine Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung von der Höhe der Werte. Dieses Ergebnis wird in dieser Arbeit nicht bestätigt. Es hat sich im Gegenteil gezeigt, daß eine Abhängikeit zwischen Gamma-Globulinen und der Ausprägung der Sklerodermie nicht besteht. Für Jablonska (44) sind die Gamma-Globuline kein Kriterium in der Diagnostik der Sklerodermie. Medsger et Masi (64) fanden keine Korrelation zwischen den Gamma-Globulinwerten und der Überlebensrate.

7.4.3.5. Die Bedeutung der BKS

Bei rund 2/3 des untersuchten Patientenguts fand sich eine BKS-Erhöhung über 25 mm/2 Std., was sicher pathologischen Werten entspricht und die Hälfte der Gesamtpatientenzahl zeigte Werte > 40 mm/2 Std..

Farmer et al. (25) stellten für das von ihnen untersuchte Patientengut fest, daß eine erhöhte BKS sehr oft ein Zeichen für eine schlechte Prognose sein kann, aber nicht sein muß.

In der vorliegenden Arbeit konnte für den Grad des Befalls am Ösophagus und an der Lunge keine signifikante Korrelation zur Höhe der BKS festgestellt werden. An der Haut und am Bewegungsapparat fanden sich jedoch signifikant häufiger schwere Befallsgrade für BKS-Werte $>$ 40 mm/2 Std., so daß sich auch für diese Patienten eine schlechtere Prognose andeutet.

7.5. Angewandte Therapieformen und ihre klinische Auswirkung

Die Analyse der Zahlen und ihrer Ergebnisse der in Abschnitt 6.9. vorgestellten Therapieformen und ihre Wirkung auf das Hautorgan zeigt, daß keine dieser Behandlungsformen zu einem überzeugenden Heilungserfolg führt. Eine durchblutungsfördernde Medikation mit niedermolekularem Dextran (1) sowie mit Procain, Papaverin und Nicotinsäureabkömmlingen (44) wird in der Literatur als enttäuschend bezeichnet. Für die Präparate, wie z.B. Dusodril^{R}, die in letzter Zeit als durchblutungsfördernde Medikamente im untersuchten Patientengut angewendet werden, gilt diese Beurteilung ebenso. Die Behandlung mit Azathioprin hat sich bislang als nicht sehr erfolgreich erwiesen (47). Die Corticoidtherapie, die wie Azathioprin den schweren Formen der Sklerodermie mit entzündlichen Charakter vorbehalten bleiben sollte, wird von Rodnan (81) bei systemischer Sklerodermie als enttäuschend bewertet, Jablonska (44) berichtet jedoch unter der Therapie einen Rückgang der Ödeme und eine Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit. Im vorliegenden Patientengut ist die Behandlung mit Corticoiden oder Azathioprin als nicht erfolgreich zu betrachten, wenn man die Zahl der klinischen Verbesserungen der Zahl der klinischen Verschlechterungen gegenüberstellt.

Es muß allerdings gesagt werden, daß alle mit dieser Therapie behandelten Fälle eine schwere Form der Sklerodermie hatten.

Eine Behandlung mit D-Penicillamin wird bislang noch als die effektivste Therapie bei systemischer Sklerodermie angesehen (1, 81). Allerdings ist eine langfristige Anwendung erforderlich und sollte deshalb den Formen mit relativ langsamer Progredienz vorbehalten bleiben (81). Zudem sind die Nebenwirkungen dieser Behandlung wie Übelkeit, Leukopenie, Thrombozytopenie, nephrotisches Syndrom u.a. nicht unbedeutend, so daß D-Penicillamin nur unter großer Vorsicht eingesetzt werden sollte.
Diese Therapie wurde nur bei sehr wenigen Patienten angewandt. Die Zahl von Verbesserungen und Verschlechterungen ist gleichgroß.

Die weitaus meisten Zahlen liegen im vorliegenden Patientenkollektiv über die Kombinationsbehandlung nach Koczorek vor. Eine signifikant bessere oder schlechtere Wirkung gegenüber den anderen Therapieformen hat sich nicht gezeigt. In der Literatur ist diese Form der Therapie noch nicht erwähnt.
Auch die Therapie mit lokalen Maßnahmen zeigt ebenso viele Fälle mit Verbesserungen wie Verschlechterungen der Hautsymptome. Interessant ist, daß sich auch schwere Formen der Sklerodermie nur unter Lokaltherapie bessern, wobei man vermuten kann, daß hier der eigenständige Verlauf der Erkrankung am wenigsten durch die Therapie beeinflußt wird. In 50 % aller Beobachtungen ließ sich für die BKS ein synchrones Verhalten zur klinischen Symptomatik nachweisen.

Nimmt man die BKS als Indikator für ein Ansprechen der Therapie, wie dies auch in der Literatur vorgeschlagen wird (104), so findet sich in 50 % aller Fälle ein Sinken der BKS unter Therapie, bei 40 % davon ist aber ein gleichzeitige Verschlechterung der Klinik zu registrieren. In 46 % der Fälle mit sinkender BKS ist eine Besserung der Hautsymptome zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich über die untersuchten Therapieformen folgendes feststellen:

a) Für alle Therapieformen finden sich Verbesserungen und Verschlechterungen der klinischen Symptomatik. Eine Therapie, die gegenüber allen anderen Therapieformen eine eindeutig bessere Wirkung hat, konnte man nicht erkennen.

b) Die Entwicklung der systemischen Sklerodermie scheint unabhängig von der Wahl der Therapie einen eigengesetzlichen Verlauf zu nehmen.

c) Eine von Arzt und Patient gleichermaßen subjektiv empfundene Besserung der Haut, kann durch eine sinkende BKS in ihrer Richtigkeit bestätigt werden.

d) Ein Sinken der BKS, bei gleichzeitiger Verschlechterung der Hautsymptome, läßt möglicherweise ein Ansprechen der Therapie erwarten.

8. Schlußbetrachtung

Die Analyse der untersuchten Patientengruppe bestätigt in vielen Punkten die Ergebnisse und Tatsachen, die bereits in der Literatur über die systemische Sklerodermie und die DCS mit systemischer Beteiligung bekannt sind.

Die Geschlechterverteilung im Kollektiv zeigt ein Verhältnis von 4:1 Frauen zu Männern und entspricht damit der von Rodnan (85) angegebenen Relation. Das Verhältnis innerhalb der einzelnen Typen weist einen noch höheren Prozentsatz Frauen für die Typen I und II auf, wogegen bei Typ III die Männer zahlenmäßig überwiegen.

Ein generell häufigeres Vorkommen der Typen I und II im Gegensatz zum Typ III, wie es sich anhand des dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientenkollektivs andeutet, kann nur vermutet werden.

Der Schweregrad des Befalls an den verschiedenen untersuchten Organsystemen ist für die Typen II und III deutlich höher, als die eher milden Verlaufsformen, die bei Typ Ib und DCS mit interner Beteiligung gesehen werden.

Sowohl Rodnan (85) als auch Jablonska (44) und Winkelman (104) fanden in den von ihnen untersuchten Patientenkollektiven, daß die diffuse Sklerodermie, welche dem Typ III entspricht, einen deutlich schwereren Verlauf nimmt, als die Akrosklerodermie.

Sehr bemerkenswert ist, daß sich der Schweregrad des internen Befalls an Ösophagus und Lunge bei Typ IIa nicht signifikant von dem bei Typ IIb unterscheidet. Man kann aufgrund des vorliegenden Patientenkollektivs davon ausgehen, daß die entzündliche Form keinen schwereren internen Verlauf nimmt als die nicht-entzündliche Form der Erkrankung. Dagegen finden sich in Bezug auf die Haut und den Bewegungsapparat bei der entzündlichen Form des Typ II signifikant häufiger schwere Symptome, womit sich diesbezüglich für die nicht-entzündliche Form eine günstigere Prognose ergibt.

In der Verlaufsanalyse hat sich gezeigt, daß Schwankungen der Entzündungsparameter die Änderungen des klinischen Bildes an Haut und Bewegungsapparat widerspiegeln können. Dies gilt jedoch nur für manche Patienten und bei diesen meist auch nicht über den ganzen Zeitraum des Krankheitsverlaufes. Gewisse Trends der Entwicklung der Sklerodermie in positiver oder negativer Richtung sind jedoch für einige Patienten aus den Entzündungsparametern ablesbar (siehe Fall 1 der Einzelfalldarstellung).

Die Einzelfalldarstellung demonstriert den verschiedenen Grad der Progression, den die Sklerodermie zeigen kann. Einerseits den lange dauernden Verlauf wie bei Fall 1, andererseits den rasch fortschreitenden Verlauf wie bei Fall 2. Beide mit hohen Enzündungsparametern. Der Fall 3 zeigt ebenfalls einen langen Verlauf mit teilweise schwerer Symptomatik, aber ohne nennenswerte entzündliche Aktivität.

Die Wahl unter den vorgestellten Therapieformen scheint den Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich zu beeinflußen.

Faßt man alle Ergebnisse zusammen, dann zeigt sich die systemische Sklerodermie als eine Krankheit, die schlecht faßbar ist und die für jeden Patienten ein individuelles Verlaufsbild bieten kann. Es fanden sich, bis auf die BKS als teilweise Ausnahme keine Korrelationen zwischen der Höhe der Parameter und der Schwere der Sklerodermie. Für den einzelnen Patienten lassen sich aber durchaus typische Verlaufsbilder von Klinik und Entzündungsparametern feststellen, die es dann auch möglich machen vorsichtige Prognosen über die weitere Entwicklung der Erkrankung zu geben.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1)Balda, B.R.: Die Behandlung der diffusen (progressiven) Sklerodermie. Dtsch. med. Wschr. 97, 1876.

2)Barnett, A.J.: Scleroderma. Charles C. Thomas, Springfield 1974, S. 71-87.

3)Barnett, A.J. and Coventry, D.A.: Scleroderma: 1. Clinical features, course of illness and response to treatment in 61 cases. Scleroderma: 2. Incidence of systemic disturbance and assessment of possible aetiological factors. Med. J. Aust., 1: 992-1001; 1040-1047, 1969.

4)Bennett, R., Bluestone, R., Holt P.J.L. and Bywaters, E.G.L.: Survical in scleroderma. Ann. Rheum. Dis., 30: 581, 1971.

5)Bianchi, F.A., Bistue A.R., Wendt, V.E., Puro, H.E., Keech, M.K.: Analysis of twentyseven cases of progressive systemic Sclerosis (including two with combined systemic lupus erythematosus) and a review of the literature. J. Chron. Dis. 19: 953, 1966.

6)Bluestone, R., Macmahom, M., Dawson, J.: Systemic sclerosis and small bowel involvement. Gut 10: 185, 1969.

7)Braun-Falco, O: Über das Verhalten der interfibrillären Grundsubstanz bei Sklerodermie. Derm. Wschr. 136: 1085, 1957.

8)Cannon, P.J., Hassar, M., Case, D.B., Casarella, W.J., Sommers, S.C. and LeRoy, E.C.: The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. Medicine (Balt.), 53: 1-46, 1974.

9)Cassada, W.A., Armstrong, R.H., Neal, M.: Involvement of the gastro-intestinal tract by progressive systemic sclerosis. South Med. J. 61: 475, 1968. (9)

10)Capusam, I. et.al.: Systemic sclerosis, II: Current Research, MSS Information Corporation New York 1974, S. 10.

11)Christianson, H.B., Dorsey, C.S., O'Leary, P.A. and Kierland, R.R.: Localized scleroderma. A. clinical study of two hundred thirty-five cases. Arch. Dermatol., 74: 629-639, 1956.

12)Cipoletti, J.F., Buckingham, R.B., Barnes, E.L., Peel, R.L., Mahmood, K., Cignetti, F.E., Pierce, J.M., Rabin, B.S. and Rodnan, G.P.: Sjögren's syndrome in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann. Intern. Med., 87: 535-541, 1977.

13)Clements, P.J., Furst, D.E., Campion, D.S., Bohan, A., Harris, R., Levy, J. and Paulus, H.E.: Muscle disease in progressive systemic clerosis: Diagnostic and therapeutic considerations. Arthritis Rheum., 21: 62-71, 1978.

14) Coffman, J.D.: Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. Med. Intell., 300: 713-717, 1979.

15) Coffman, J.D. and Davies, W.T.: Vasospastic diseases: A review. Progr. Cardiovasc. Dis., 18: 123-146, 1975.

16) Copeman, P.W.M., Medd, W.E.: Diffuse systemic sclerosis with abnormal liver and gall bladder. Br. Med. J., 3: 353, 1967.

17) Curzio, C.: Discussioni Anatomio-Pratiche di un raro e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemante curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili. Napoli, G. diSimone, 1753.

18) Dabich, L., Bookstein, J.J., Uweifler, A. and Zaratonetts, C.J.D.: Digital arteries in patients with scleroderma. Arch. Intern. Med., 130: 708-714, 1972.

19) Dale, D.C.: Abnormalities of Leucocytes. Harrisons Principales of Internal Medicines, 306, 1977.

20) D'Angelo, W.A., Fries, J.F., Masi, A.T. and Shulamn, L.E.: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of 58 autopsy cases and 58 matched controls. Am. J. Med., 46: 428-440, 1969.

21) Deutsch, E., Geyer, G.: Laboratoriumsdiagnostik, Verlag Brüder Hartmann Berlin, Berlin 1975.

22) Diaz, P.A., Schumann, B.M.: Primary biliary cirrhosis with systemic sclerosis. Henry Ford Hosp. Med. J., 21: 127, 1973.

23) Dinkler, M.: Zur Lehre von der Sklerodermie. Deutsch. Arch. Klin. Med., 48: 514, 1891.

24) Ehrmann, S.: Über die Beziehung der Sklerodermie zu den autotoxischen Erythemen. Wien. med. Wschr., 1903, 53: 1097.

25) Farmer, R.G., Gifford, R.W., Hines, E.A.: Prognistic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristic's of systemic scleroderma: a study of 271 cases. Circulation 21: 1088, 1960.

26) Finlay, D.W.: Scleroderma. Middlesex Hosp. Rep. pg. 29, 1889.

27) Fleischmajer, R.: The pathophysiology of scleroderma. Int. J. of Dermatology June 1977.

28) Fleischmayer, R.: Serum proteins and glykoprotuns in scleroderma. Arch. Derm. 89: 749, 1964.

29) Fleischmajer, R., Perlish, J.S. and West, J.T.: Electronmicroscopy of cellular infiltrates in Scleroderma.

30) Fletcher, E., Morton, P.: Scleroderma heart disease. Br. Med. J., 4: 657, 1967.

31) Forget, C.P.: Memoire sur la chorionitis on la sclerostenose cutanee (maladie non decrite par les auteurs). Gaz. Med. Strasbourg, 7: 200, 1847.

32) Garrett, J., Winkelman, R., Schlegel, J., Code, C: Esophageal deterioration in Scleroderma. Mayo Clin. Proc., 46: 92, 1971.

33) Gerber, M.A.: Immunohistochemical findings in the renal vascular lesions of progressive systemic sclerosis. Hum. Pathol., 6: 343-347, 1975.

34) Gintrac, E.: Note sur la sclérodermie. Rev. Méd. Chir. (Paris). 2: 263-267, 1847.

35) Goetz, R.H.: The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in viscera. Clin. Proc. (Cape Town), 4: 337-392, 1945.

36) González, A.: Esclerosis sistémica progressiva-esclerodermia, experiencia sobre 67 casos. Rev. Med. Chile, 87: 498, 1959.

37) Greenberger, N.J., Dobbins, W.O., III, Ruppert, R.D. and Jesseph, J.E.: Intestinal atony in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Am. J. Med., 45: 301-308, 1968.

38) Grisolle, M.: Cas rare de maladie de la pean. Gaz. Hôp. Cir. Milit. (Paris), 9: 209, 1847.

39) Guttadauria, M., Diamond, H. and Kaplan, D.: Colchicine in the treatment of scleroderma. J. Rheumatol., 272-275, 1977.

40) Guttadauria, M., Ellman, H., Emmanuel, G., Kaplan, D. and Diamond, H.: Pulmonary function in scleroderma Arthritis Rheuma., 20: 1071-1079, 1977.

41) Hoskins, L.C., Norris, H.T., Gottlieb, L.S. and Zamcheck, N.: Functional and morphologic alterations of the gastrointestinal tract in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Am. J. Med., 33: 459-470, 1962.

42) Holzmann, H., Korting, G.W.: Die Behandlung der Sklerodermie. Dtsch. med. Wschr., 93: 1721, 1968.

43) Hutchinson, J.: Acro-scleroderma Following Raynaud's Phenomena, Clin. J., 7: 240 (Feb. 5) 1896.

44) Jablonska, S.: Epidemiology of scleroderma. Scleroderma and Pseudoscleroderma, Polish Medical Puplishes, Warsaw 1975.

45) Jablonska, S. and Rodnan, G.P.: Localized scleroderma. Clin. Rheum. Dis., April, 1979.

46) Jablonska, S., Bubnow, B., Szczepanski, A.: Morphea: is it a separate entity or a variety of Scleroderma? Dermatologica, 125: 140, 1962.

47) Jansen, G.Th., Barraza, D.F., Ballard, J.L., Honeycutt, W.M., Dillahan, C.J.: Generalized Scleroderma. Arch. Derm. (Chicago) 97: 690-697, 1968.

48)Jensen, E.H., Lund, J.: Acute nephropathy as cause of death in Scleroderma. Dan. Med. Bull. 18: 79, 1971.

49)Kahaleh, M.B. and LeRoy, E.C.: Progressive systemic sclerosis: Kidney involvement. Clin. Rheum. Dis., April, 1979.

50)Kahn, I.J., Jeffries, G.H. and Sleisenger, M.H.: Malabsorption in intestinal scleroderma: Correction by antibiotics. N. Engl. J. Med., 274: 1339-1344, 1966.

51)Kinder Roy, R., M.D. and Fleischmajer, Raul, M.D.: Systemic scleroderma: A review of organ systems. Int. J. of Dermatology Nov/Dec 1974.

52)Kovalchik, M.T., Guggenheim, S.J., Silverman, M.H., Robertson, J.S. and Steigerwald, J.C.: The kidney in progressive systemic sclerosis. A prospective study. Ann. Intern. Med., 89: 881-887, 1978.

53)Lapenas, D., Rodnan, G.P. and Cavallo, T.: Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Am. J. Pathol., 91: 243-258, 1978.

54)LeRoy, E.C., Downey, J.A. and Cannon, P.J.: Skin capillary blood flow in scleroderma. J. Clin. Invest., 50: 930-939, 1971.

55)Loebel, A.S.: Scleroderma of the gastrointestinal tract with special reference to the roentgen manifestations. Am. J. Proctrol. 20: 185, 1969.

56)Maricq, H.R. and LeRoy, E.C.: Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. Arthritis Rheum., 16: 619-628, 1973.

57)Maricq, H.R. and LeRoy, E.C.: Progressive systemic sclerosis: Disorders of the microcirculation. Clin. Rheum. Dis., 1979.

58)Maricq, H.R., Spencer-Green, G. and LeRoy, E.C.: Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. Am. J. Med., 61: 862-870, 1976.

59)Masi, A.T., et.al.: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis and Rheumatisme, Bd. 23, Nr. 5: 581-590, 1980.

60)McCoy, R.C., Tisher, C.C., Pepe, P.F. and Cleveland, L.A.: The kidney in progressive systemic sclerosis. Immunohistochemical and antibody elution studies. Lab. Invest., 35: 124-131, 1976.

61)McGiven, A.R., deBoer, W.G.R.M. and Barnett, A.J.: Renal immune depositis in scleroderma. Pathology, 3: 145-150, 1971.

62)Medsger, T.A.Jr. and Masi, A.T.: Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. J. Chronic Dis., 26: 647, 1973.

63)Medsger, T.A., Jr. and Masi, A.T.: Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). Ann. Intern. Med., 74: 714-721, 1971.

64)Medsger, T.A., Jr., Masi, A.T., Rodnan, G.P., Benedek, T.G. and Robinson, H.: Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of 309 patients. Ann. Intern. Med., 75: 369-376, 1971.

65)Medsger, T.A., Jr., Rodnan, G.P., Moossy, J. and Vester, J.W.: Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum., 11: 554-568, 1968.

66)Meihoff, W.E., Hirschfield, J.S. and Kern, F., Jr.: Small intestinal scleroderma with malabsoprtion and pneumatosis cystoides intestinalis. J.A.M.A., 204: 845-858, 1968.

67)Meurer, M. und Ring, J.: Das Spektrum der antinukleären und antizytoplasmatischen Antikörper bei Kollagenosen. Der Hautarzt 31: 478-485, 1980.

68)Monegat, J.N., Joller-Jemelha, J.J. und Grob, P.J.: Antikörper gegen Zellbestandteile und Konzentration von BlA beim systemischen Lupus erythematosus und anderen Erkrankungen. Schweiz. med. Wschr., 104: 1614, 1974.

69)Muller, S.A., Brunsting, L.A. and Winkelman, R.K.: Calcinosis Cutis: It's Relationship to Scleroderma, A.M.A. Arch. Dermat. 80: 15, 1959.

70)Murphy, J.R., Krainin, P. and Gerson, M.J.: Scleroderma with pulmonary fibrosis. J.A.M.A., 116: 499-501, 1941.

71)Murray-Lyon, J.M., Thompson, R.P.H., Ansell, I.D., Willíams, R: Scleroderma and primary biliary cirrhosis. Br. Med. J., 3: 258, 1970.

72)O'Brien, S.T., Eddy, W.M., Krawitt, E.L.: Primary biliary cirrhosis associated with scleroderma. Gastroenterology, 62: 118, 1972.

73)O'Leary, P.A., MD; Montgomery, H., MD; and Ragsdale, W.E., Jr. MD: Dermatohistopathology of various Types of Scleroderma; A.M.A. Archives of Dermatology, 1956, S.

74)Oliver, J.A. and Cannon, P.J.: The kidney in scleroderma. Nephron, 18: 141-150, 1977.

75)Peachey, R.D.G., Creamer, B. and Pierce, I.W.: Sclerodermatous involvement of the stomach and large bowel. Gut., 10: 285-292, 1969.

76)Poirier, T.J. and Rankin, G.B.: Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases. Am. J. Gastroenterol., 58: 30-44, 1972.

77)Porter, J.M., Snider, R.I., Bardana, E.J., Rösch, J. and Eidemiller, I.R.: The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon. Surgery, 77: 11-23, 1975.

78)Rake, G.: On pathology and pathogenesis of scleroderma. Bull. Johns Hopkins Hosp., 48: 212-227, 1931.

79)Reynolds, T.B., Denison, E.K., Frankl, H.D., Lieberman, F.L. and Peters, R.L.: Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomen and teleangiectasia. Am. J. Med., 50: 302, 1971.

80)Richardson, J.S.: Connective tissue disorders. Davis, Philadelphia 1963.

81)Rodnan, G.P.: Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma) in Clinical Immunology Vol. 2, ed. by Parker, C.H.W., 784-809, Philadelphia 1980.

82)Rodnan, G.P: A review of recent observations and current theories on the etiology and pathogenesis of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). J. Chronic Dis., 16: 929, 1963.

83)Rodnan, G.P.: The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Clinical study and pathological examination of synovium in twenty-nine patients. Ann. Intern. Med., 56: 422-439, 1962.

84)Rodnan, G.P.: Progressive systemic sclerosis (scleroderma). In: McCarty, D.J., Jr.: Arthritis and Allied Conditions, 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979, pp. 762-809.

85)Rodnan, G.P.: Progressive systemic sclerosis: Clinical features and pathogenesis of cutaneous involvement of sleroderma. Clin. Rheum. Dis., April, 1979.

86)Rodnan, G.P. and Benedek, T.G.: An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Ann. Intern. Med., 57: 305-319, 1962.

87)Rodnan, G.P. and Fennell, R.H., Jr.: Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. J.A.M.A., 180: 665-670, 1962.

88)Rodnan, G.P., Medsger, T.A.: Musculo skeletal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Bull. Rheum. Dis., 17: 419, 1966.

89)Rodnan, G.R., Medsger, T.A.: The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis. Clin. Orthop., 57: 81, 1968.

90)Rodnan, G.P., Lipinski, E. and Luksiek, J.: Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis (scleroderma) and localized scleroderma. Arthritis Rheum., 22: 130-140, 1979.

91)Rodnan, G.P., Medsger, T.A., Jr. and Buckingham, R.B.: Progressive systemic sclerosis - CREST syndrome: Observations on natural history and late complications in 90 patients. Arthritis Rheum., 18: 423, 1975 (abstract).

92)Rösch, J., Porter, J.M. and Gralino, B.J.: Cryodynamic hand angiography in the diagnosis and management of Raynaud's syndrome Circulation, 55: 807-814, 1977.

93) Rothfield, N.F. and Rodnan, G.P.: Serum antinuclear antibodies in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum., 11: 607-617, 1968.

94) Rosenow, E.C.: Esophageal motility. Med. Clin. N. Am., 54: 863, 1970.

95) Rowell, N.R.: Raynaud's disease and systemic scleroderma. Br. Med. J., 4: 493, 1973.

96) Sackner, M.A.: Scleroderma. Grune & Strattow, New York, 1966.

97) Salerni, R., Rodnan, G.P., Leon, D.F. and Shaver, J.A.: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann. Intern. Med., 86: 394-399, 1977.

98) Schramm, A. und Maas, D.: Progressive Systemsklerose. Med. Klin. 74, Nr. 46: 1689-1699, 1979.

99) Scott, D.G. and Rowell, N.R.: Immunohistological studies of the kidney in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis using antisera to IgG, C3, fibrin and human renal glomeruli. Ann. Rheum. Dis., 33: 473-481, 1974.

100) Sellers, A.L. and Rosen, V.J.: The kidney in progressive systemic sclerosis. Controv. Nephro., 7: 166-176, 1977.

101) Stava, Z.: Serum Proteins in Scleroderma. Dermatologica 117: 147-153, 1958.

102) Thomas, L.: Eiweiß-Elektrophorese, Urban Schwarzenberg 1980.

103) Thompson, J.M., Bluestone, R., Bywaters, E.G., Darling, J. and Johnson, M.: Skeletal muscle involvement in systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis., 28: 281, 1969.

104) Tuffanelli, D.L. and Winkelman, R.K.: Systemic scleroderma (a clinical study of 727 cases). Arch. Derm. (Chicago), 84: 359, 1961.

105) Velayos, E.E. and Cohen, B.S.: Progressive systemic sclerosis. Diagnosis at the age of 4 years. Amer. J. Dis. Child., 123: 57, 1972.

106) Weaver, A.L., Divertie, M.D. and Titus, J.L.: Pulmonary-scleroderma. Dis. Chest., 54: 490, 1968.

107) Weidner, F. und Braun-Falco, O.: Gleichzeitiges Vorkommen von Symptomen der circumscripten und progressiven Sklerodermie. Hautarzt 19: 345, 1968.

108) Weihrauch, T.R., Korting, G.W., Ewe, K. and Vogt, G.: Esophageal dysfunction and its pathogenesis in progressive systemic sclerosis. Klin. Wschr., 56: 963-968, 1978.

109) Weinzierl, M.: Die unklare BKS-Beschleunigung. Der Bayer. Intern. 5: 28-33, 1982.

110)Weiss, S., Stead, E.A., Jr., Warren, J.V. and Bailey, O.: Scleroderma heart disease; with a consideration of certain manifestations of scleroderma. Arch. Intern. Med., 71: 749, 1943.

111)Winkelmann,R.K.: Pathogenesis and staging of scleroderma. Acta Dermatovener (Stockholm). 56: 83-92, 1976.

112)Winkelmann, R.K., Goldyne, M.E. and Linscheid, R.L.: Hypersensitivity of scleroderma cutaneous vascular smooth muscle to 5-hydroxytryptamine. Br. J. Dermatol., 95: 51-56, 1976.

113)Winkelmann, R.K., Kierland, R.R., Perry, H.O. and Muller, S.A.: Treatment of scleroderma with sodium dextrothyroxine. Arch. Derm. Vol. 91: 66-69, 1965.

114)Young, R.H. and Mark, G.J.: Pulmonary vascular changes in scleroderma. Am. J. Med., 64: 998-1004, 1978.

10. ANHANG

Tabellen 8 - 24

Abbildungen 7 - 9

G		BKS						Befallsgrad der Haut							
		≤ 25		≤ 40		> 40		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
154	100%	43	28%	39	25%	72	47%	0	0	34	22%	84	55%	36	23%
							≤ 25	0	0	16	47%	20	24%	7	19%
						BKS	≤ 40	0	0	8	24%	25	30%	6	17%
							> 40	0	0	10	29%	39	46%	23	64%

Tab. 8:
154-mal findet sich eine Konstellation BKS und Hautbefall im Verlauf der Erkrankung im Patientenkollektiv. Wie in der ersten Zahlenzeile ersichtlich findet sich davon 43-mal eine BKS 25 und 34-mal ein leichter Befall der Haut. Von diesen 34 mit leichten Hautbefall haben 16 bzw. 47 % eine BKS 25. Die übrigen Zahlen erklären sich entsprechend.

G		BKS						Befallsgrad des Bewegungsapparates							
		≤ 25		≤ 40		> 40		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
132	100%	39	30%	27	20%	60	50%	17	13%	49	37%	52	39%	14	11%
							≤ 25	12	70%	16	33%	9	17%	2	14%
						BKS	≤ 40	1	6%	10	20%	14	27%	2	14%
							> 40	4	24%	23	47%	29	56%	10	72%

Tab. 9:
132-mal findet sich eine Konstellation BKS und Bewegungsapparat im Verlauf der Erkrankung im Patientenkollektiv. Wie in der ersten Zahlenzeile ersichtlich findet sich davon 39-mal eine BKS 25 und 49-mal ein leichter Befall. Von diesen 49 mit leichtem Befall haben 16 bzw. 33 % eine BKS 25. Die übrigen Zahlen erkären sich entsprechend.

G		BKS						Befallsgrad des Ösophagus							
		≤ 25		≤ 40		> 40		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
82	100%	26	31%	17	21%	39	48%	15	18%	24	29%	35	43%	8	10%
							≤ 25	10	67%	7	29%	7	20%	2	25%
						BKS	≤ 40	2	13%	6	25%	8	23%	1	12%
							> 40	3	20%	11	46%	20	57%	5	63%

Tab. 10:
82-mal findet sich die Konstellation BKS und Ösophagus im Verlauf der Erkrankung im Patientenkollektiv. Wie in der ersten Zahlenzeile ersichtlich findet sich davon 26-mal eine BKS 25 und 24-mal ein leichter Befall, wovon 10 bzw. 67 % eine BKS 25 haben. Die übrigen Zahlen erklären sich entsprechend.

G		BKS						Befallsgrad der Lunge							
		≤ 25		≤ 40		> 40		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
73	100%	22	30%	12	16%	39	54%	30	41%	25	34%	15	21%	3	4%
							≤ 25	11	37%	10	40%	1	7%	0	0%
						BKS	≤ 40	6	20%	5	20%	5	33%	1	33%
							> 40	13	43%	10	40%	9	60%	2	67%

Tab. 11:
73-mal findet sich die Konstellation BKS und Lunge. Die Zahlen der Tab. erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargelegt.

G		Leucocyten						Befallsgrad der Haut							
		≤ 10000		≤ 12600		> 12600		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
138	100%	94	68%	24	17%	20	15%	0	0	28	20%	77	56%	33	24%
							≤ 10000	0	0	21	75%	52	68%	21	64%
							Leucocyten ≤ 12600	0	0	4	14%	14	18%	6	18%
							> 12600	0	0	3	11%	11	14%	6	18%

Tab. 12:
138-mal findet sich die Konstellation Leucozyten und Haut. Die Zahlen der Tab. erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Leucocyten						Befallsgrad des Bewegungsapparates							
		≤ 10000		≤ 12600		> 12600		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
133	100%	88	66%	28	21%	17	13%	22	17%	46	34%	50	38%	15	11%
							≤ 10000	15	68%	35	76%	30	60%	8	53%
							Leucocyten ≤ 12600	5	23%	6	13%	14	28%	3	20%
							> 12600	2	9%	5	11%	6	12%	4	27%

Tab. 13:
133-mal findet sich die Konstellation Leucozyten und Bewegungsapparat. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Leucocyten						Befallsgrad des Ösophagus							
		≤ 10000		≤ 12600		> 12600		0		Leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
78	100%	57	73%	15	19%	6	8%	13	17%	22	28%	35	45%	8	10%
						Leucocyten ≤ 10000		12	92%	18	82%	21	60%	6	75%
						Leucocyten ≤ 12600		1	8%	4	18%	8	23%	2	25%
						Leucocyten > 12600		0	0%	0	0%	6	17%	0	0%

Tab. 14:
78-mal findet sich die Konstellation Leucozyten und Ösophagus. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Leucocyten						Befallsgrad der Lunge							
		≤ 10000		≤ 12600		> 12600		0		Leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
70	100%	52	74%	11	16%	7	10%	28	40%	25	36%	15	21%	2	3%
						Leucocyten ≤ 10000		25	89%	20	80%	6	40%	1	50%
						Leucocyten ≤ 12600		1	4%	5	20%	5	33%	0	0%
						Leucocyten > 12600		2	7%	0	0%	4	27%	1	50%

Tab. 15:
70-mal findet sich die Konstellation Leucozyten und Lunge. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Gammaglobuline						Befallsgrad der Haut							
		≤ 1,2 g/dl		≤ 1,6 g/dl		> 1,6 g/dl		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
83	100%	39	47%	15	18%	29	35%	0	0	17	21%	50	60%	16	19%
							≤ 1,2 g/dl	0	0	11	64%	22	44%	6	37%
						Gamma-globuline	≤ 1,6 g/dl	0	0	3	18%	9	18%	3	19%
							> 1,6 g/dl	0	0	3	18%	19	38%	7	44%

Tab. 16:
83-mal findet sich die Konstellation Gamma-Globuline und Haut. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Gammaglobuline						Befallsgrad des Bewegungsapparates							
		≤ 1,2 g/dl		≤ 1,6 g/dl		> 1,6 g/dl		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
82	100%	43	52%	13	16%	26	32%	16	19%	27	33%	34	41%	5	6%
							≤ 1,2 g/dl	9	56%	16	59%	16	47%	2	40%
						Gamma-globuline	≤ 1,6 g/dl	4	25%	3	11%	5	15%	1	20%
							> 1,6 g/dl	3	19%	8	30%	13	38%	2	40%

Tab. 17:
82-mal findet sich die Konstellation Gamma-Globuline und Bewegungsapparat. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Gammaglobuline						Befallsgrad der Ösophagus							
		≤ 1,2 g/dl		≤ 1,6 g/dl		> 1,6 g/dl		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
60	100%	31	52%	12	20%	17	28%	12	20%	14	23%	26	43%	8	14%
							≤ 1,2 g/dl	6	50%	11	79%	10	38%	4	50%
						Gamma-globuline	≤ 1,6 g/dl	2	17%	2	14%	7	27%	1	13%
							> 1,6 g/dl	4	33%	1	7%	9	35%	3	37%

Tab. 18:
60-mal findet sich die Konstellation Gamma-Globuline und Ösophagus. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		Gammaglobuline						Befallsgrad der Lunge							
		≤ 1,2 g/dl		≤ 1,6 g/dl		> 1,6 g/dl		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
55	100%	27	49%	10	18%	18	33%	22	40%	21	38%	11	20%	1	2%
							≤ 1,2 g/dl	14	64%	11	52%	2	18%	0	0%
						Gamma-globuline	≤ 1,6 g/dl	3	14%	5	24%	2	18%	0	0%
							> 1,6 g/dl	5	22%	5	24%	7	64%	1	100%

Tab. 19:
55-mal findet sich die Konstellation Gamma-Globuline und Lunge. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		ANA						Befallsgrad der Haut							
		0-40		80-640		1280-20480		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
146	100%	48	33%	47	32%	51	35%	0	0	28	19%	80	55%	38	26%
							0-40	0	0	9	32%	29	36%	10	26%
						ANA	80-640	0	0	12	43%	22	28%	13	34%
							1280-20480	0	0	7	25%	29	36%	15	40%

Tab. 20:
146-mal findet sich die Konstellation ANA und Haut. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		ANA						Befallsgrad des Bewegungsapparates							
		0-40		80-640		1280-20480		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
134	100%	42	31%	43	32%	49	37%	19	14%	46	34%	55	41%	14	11%
							0-40	4	21%	18	39%	17	31%	3	21%
						ANA	80-640	7	37%	18	39%	16	29%	2	14%
							1280-20480	8	42%	10	22%	22	40%	9	65%

Tab. 21:
134-mal findet sich die Konstellation ANA und Bewegungsapparat. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		ANA						Befallsgrad des Ösophagus							
		0-40		80-620		1280-20480		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
86	100%	26	30%	31	36%	29	34%	17	20%	24	28%	37	43%	8	9%
						0-40		9	53%	8	33%	8	22%	1	13%
						ANA 80-620		6	35%	9	38%	12	32%	4	50%
						1280-20480		2	12%	7	29%	17	46%	3	37%

Tab. 22:
86-mal findet sich die Konstellation ANA und Ösophagus. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

G		ANA						Befallsgrad der Lunge							
		0-40		80-620		1280-20480		0		leicht		mittel		schwer	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
72	100%	28	39%	19	26%	25	35%	30	42%	24	33%	15	21%	3	4%
						0-40		11	37%	11	46%	5	33%	1	33%
						ANA 80-620		7	23%	8	33%	3	20%	1	33%
						1280-20480		12	40%	5	21%	7	47%	1	33%

Tab. 23:
72-mal findet sich die Konstellation ANA und Lunge. Die Zahlen erklären sich wie in den Legenden zu Tab. 8-10 dargestellt.

Befallsgrad		Typ I b		Typ II a		Typ II b		Typ III a		Typ III b		CS a		CS b		G	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Haut	leicht	7	63,5	0	0	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	8	11,3
	mittel	4	36,5	10	34,5	11	52,4	1	33,3	1	100	0	0	4	80	31	43,7
	schwer	0	0	19	65,5	9	42,8	2	66,7	0	0	1	100	1	20	32	45,0
Bewegungs-apparat	0	5	45,5	0	0	2	9,5	1	33,3	0	0	1	100	2	40	11	15,5
	leicht	1	9,0	3	10,4	7	33,3	0	0	0	0	0	0	1	20	12	16,9
	mittel	5	45,5	18	62,0	10	47,7	1	33,3	1	100	0	0	2	40	37	52,1
	schwer	0	0	8	27,6	2	9,5	1	33,3	0	0	0	0	0	0	11	15,5
Ösophagus	0	6	54,5	1	3,4	1	4,8	0	0	0	0	0	0	4	80	12	16,9
	leicht	4	36,5	6	20,6	5	23,8	0	0	0	0	1	100	1	20	17	23,9
	mittel	1	9,0	18	62,0	12	57,1	2	66,7	1	100	0	0	0	0	34	47,9
	schwer	0	0	4	14,0	3	14,3	1	33,3	0	0	0	0	0	0	8	11,3
Lunge	0	6	54,5	12	41,4	9	42,8	0	0	0	0	0	0	2	40	29	40,9
	leicht	4	36,5	10	34,5	8	38,1	0	0	1	100	0	0	3	60	26	36,6
	mittel	1	9,0	5	17,2	4	19,1	1	33,3	0	0	1	100	0	0	12	16,9
	schwer	0	0	2	6,9	0	0	2	66,7	0	0	0	0	0	0	4	5,6

Tab.24: Häufigkeitsverteilung der maximalen Schweregrade des Organbefalls im Verlauf der Sklerodermie

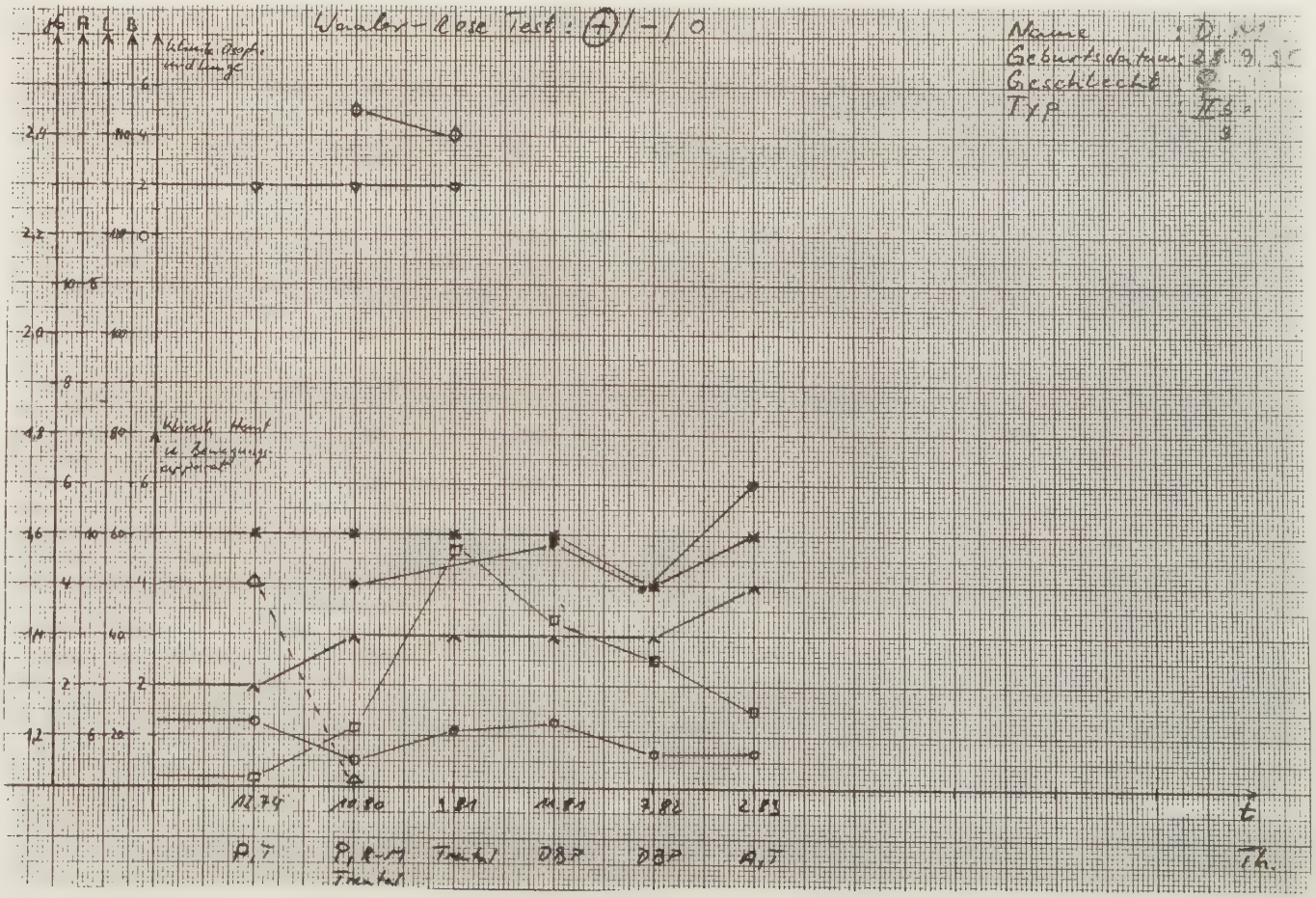


Abb. 7: Graphische Darstellung von Fall 1

Abb. 8: Graphische Datstellung von Fall 2

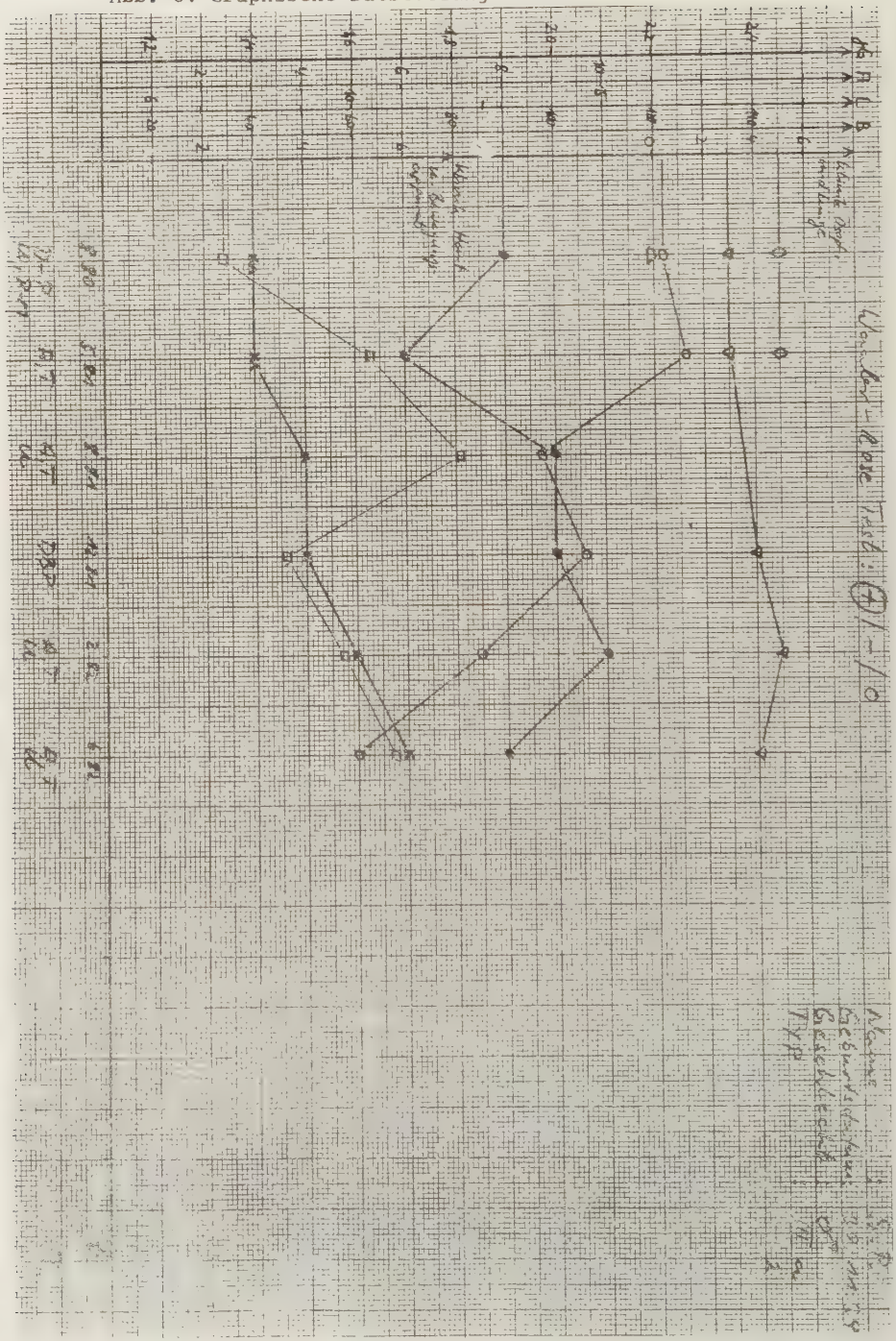


Abb. 9: Graphische Darstellung von Fall 3

Zeichenerklärungen zu den Abbildungen 7-9

t = Untersuchungsdarum, Monat und Jahr
Th = Therapie
y-G = Gamma-Globuline in g/dl
A = ANA (Titer 40 ≙ 1, Titer 80 ≙ 2, Titer 160 ≙ 3 usf.)
L = Leucozyten (in Tausend/mm^3)
B = BKS (mm/2 Std.)

Waaler-Rose-Test: + ≙ positiv
- ≙ negativ
o ≙ kein Ergebnis

Die klinische Symptomatik von Haut, Bewegungsapparat, Ösophagus und Lunge wird mittels einer Punkteskala dargestellt, wobei folgende Entsprechungen gelten:

0 Punkte ≙ kein Befall
1 - 2 Punkte ≙ leichter Befall
3 - 4 Punkte ≙ mittlerer Befall
5 - 6 Punkte ≙ schwerer Befall

x Haut
Bewegungsapparat
Ösophagus
Lunge
BKS
Leucozyten
ANA
Gamma-Globuline

Lebenslauf

Am 17.6.1951	wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hans Gerstmeier und seiner Ehefrau Maria in München geboren
1957 - 1961	Besuch der Volksschule an der Türkenstrasse in München
1961 - 1970	Besuch des Staatlichen Landschulheims Marquartstein
1970	Abitur Beginn des Studiums der VWL an der Universität München
1975	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität München
1976	Abschluß des Studiums der VWL als Diplomvolkswirt
Im Nov. 1981	Bestehen des dritten Teils der ärztlichen Prüfung und Erteilung der Approbation als Arzt
Im Jan. 1982	Eintritt in die Bundeswehr als Soldat auf Zeit für 2 Jahre
Seit Feb. 1982	Assistenzarzttätigkeit an der dermatologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses München